

Die Synthese heteromerer Peptide  
mit Hydroxysäuren als Heterobestandteil  
(Peptolide)

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Klaus Lübke  
—  
aus Mannheim



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Die Synthese heteromerer Peptide  
mit Hydroxysäuren als Heterobestandteil  
(Peptolide)

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Klaus Lübke  
aus Mannheim



1. Bericht: Professor Dr. K. Junkmann
2. Bericht: Professor Dr. W. Lautsch
3. Bericht: Professor Dr. R. Riemschneider

Tag der mündlichen Prüfung: 28. II. 1961

Tag der Promotion: - 9. Dez. 1961

Die Arbeit wurde mit freundlicher Genehmigung von  
Herrn Professor Dr. Willi Lautsch  
im Hauptlaboratorium der Firma Schering A.G.  
Leitung Herr Professor Dr. Karl Junkmann  
in der Biochemischen Abteilung unter Leitung von  
Herrn Dr. Heinz Gibian  
in der Zeit von März 1958 bis Mai 1960 durchgeführt.

Der Firma Schering danke ich für die großzügige Bereitstellung der Mittel und des Arbeitsplatzes und für die mir gewährte finanzielle Unterstützung.

Herrn Dr. Heinz Gibian bin ich für die wissenschaftliche Leitung der Arbeit und für sein menschliches Verständnis zu großem Dank verpflichtet.

Den Diskussionen mit Herrn Dr. Eberhard Schröder verdanke ich viele wertvolle Hinweise.

Die Mikroanalysen wurden in dankenswerter Weise in der Analytischen Abteilung der Firma Schering unter Leitung von Herrn Dipl.Ing. Julius Huber durchgeführt.



# Inhaltsübersicht

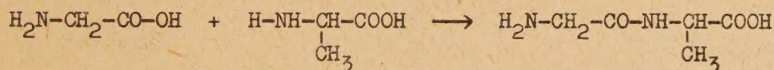
|                                                                                               | <u>Seite</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Die Nomenklatur der Peptide .....                                                             | 5            |
| Einleitung .....                                                                              | 7            |
| I) Übersicht über Polypeptidwirkstoffe .....                                                  | 7            |
| 1. homöomere Peptide .....                                                                    | 8            |
| 2. heteromere Peptide .....                                                                   | 9            |
| II) Heteromere Peptide mit Hydroxysäuren als<br>Heterobestandteil .....                       | 9            |
| Die Synthese heteromerer Peptide mit Hydroxysäuren als<br>Heterobestandteil (Peptolide) ..... | 11           |
| I) Problemstellung .....                                                                      | 11           |
| II) Versuche zur Synthese des Typ I                                                           |              |
| Hydroxyacylaminosäure .....                                                                   | 11           |
| 1. Versuche über gemischte Anhydride .....                                                    | 12           |
| 2. Versuche über Hydrazid-Azid .....                                                          | 12           |
| 3. Versuche über die Phosphorazomethode .....                                                 | 12           |
| 4. Versuche über aktivierte Ester .....                                                       | 13           |
| 5. Versuche mit O-geschützten Hydroxysäuren ....                                              | 13           |
| III) Versuche zur Synthese des Typ II                                                         |              |
| Aminoacylhydroxysäure .....                                                                   | 13           |
| 1. Versuche über gemischte Carbonsäureanhydride                                               | 14           |
| 2. Versuche über gemischte Anhydride mit<br>halogenierten anorganischen Säuren .....          | 14           |
| 3. Versuche über Dicyclohexylcarbodiimid .....                                                | 15           |
| IV) Synthese von Aminoacylglycolsäurederivaten .....                                          | 15           |
| 1. Diazoacetylderivate .....                                                                  | 15           |
| 2. O-Acyl-Glycolsäurederivate .....                                                           | 16           |
| 3. O-Aminoacyl-Glycolsäurederivate .....                                                      | 16           |
| Der Aufbau höherer Peptolide .....                                                            | 19           |
| I) Theoretische Möglichkeiten zum Aufbau höherer<br>Verbindungen .....                        | 19           |
| 1. schrittweiser Aufbau .....                                                                 | 19           |

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. gruppenweiser Aufbau .....                                                                         | 20 |
| 3. Aufbau unsymmetrischer Verbindungen .....                                                          | 20 |
| II) Voraussetzungen zum Aufbau höherer Verbindungen .....                                             | 22 |
| 1. Versuche zur Herstellung von Aminoacyl-<br>glycolsäureestern .....                                 | 22 |
| 2. Versuche zur Herstellung N-geschützter<br>Aminoacylglycolsäuren .....                              | 23 |
| 3. Peptidsynthesen mit Peptoliden .....                                                               | 24 |
| III) Der Aufbau höherer heteromerer Peptolide .....                                                   | 25 |
| 1. Herstellung der Grundsubstanzen .....                                                              | 25 |
| 2. Synthesen mit N-geschützten Aminoacylglycol-<br>säuren als Ausgangsstoff .....                     | 25 |
| 3. Synthesen mit Aminoacylglycolsäureestern als<br>Ausgangsstoff .....                                | 25 |
| IV) Versuche zur Cyclisierung von Peptoliden .....                                                    | 29 |
| V) Diskussion einer Publikation .....                                                                 | 30 |
| Experimenteller Teil .....                                                                            | 31 |
| I) Die Synthese der Ausgangsstoffe .....                                                              | 31 |
| II) Die Versuche zur Knüpfung der Peptid- und der<br>Esterbindung für die Synthese von Peptoliden ... | 38 |
| III) Die Synthese von Glycolsäurepeptoliden .....                                                     | 40 |
| Literatur .....                                                                                       | 47 |
| Lebenslauf .....                                                                                      | 50 |

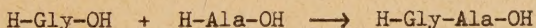
## Die Nomenklatur der Peptide

Die Nomenklatur der Peptide ist im wesentlichen auf E. Brand und J.T. Edsall<sup>1)</sup> zurückzuführen. Die Bezeichnung "Heteromere Peptide" stammt von E. Bricas und C. Fromageot<sup>2)</sup>. Für heteromere Peptide mit Hydroxysäuren als Heterobestandteil werden in der Literatur spezielle Namen verwandt. M.M. Schemjakin und A.S. Khokhlov<sup>3)</sup> nennen diese Verbindungen - in Anlehnung an die Depside - "Depsipeptide". Neuerdings wurde von D.W. Russel und M.E. Brown<sup>4)</sup> die Bezeichnung "Peptolide" vorgeschlagen. Diese soll auch in der vorliegenden Arbeit verwandt werden.

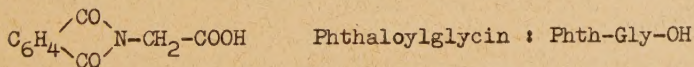
Bei einer Peptidsynthese treten nur ein Amino-H-Atom einerseits und die Carboxyl-OH-Gruppe andererseits in Reaktion:



Man bezeichnet den bei der Reaktion unverändert bleibenden Molekülrest mit einer Abkürzung, die im allgemeinen aus den ersten drei Buchstaben des Trivialnamens der Aminosäure besteht. Das oben angegebene Reaktionsschema vereinfacht sich dann zu:



Neben diesen Abkürzungen für Aminosäurereste sind auch Abkürzungen für N-Schutzgruppen und Ester eingeführt worden. Daß diese Schreibweise in einigen Fällen zu unkorrekten Formulierungen führt, sei hier nur kurz erwähnt, z.B.:



Bei der Phth-Schutzgruppe sind beide Amino-H-Atome substituiert.

In der vorliegenden Arbeit werden die Hydroxysäuren als Heterobestandteil in diese Nomenklatur mit aufgenommen und ebenfalls mit einer Abkürzung bezeichnet.

Eine Zusammenstellung der Abkürzungen, soweit sie in der vorliegenden Arbeit vorkommen, ist in Tabelle I gegeben.

Tabelle I

| Formel                                                                                      | Name                               | Abkürzung                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| <b>a) <u>Aminosäuren</u></b>                                                                |                                    |                          |
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH}$                                                | Glycin                             | H-Gly-OH                 |
| $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOH}$                          | Alanin                             | H-Ala-OH                 |
| $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$             | Valin                              | H-Val-OH                 |
| $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$ | Leucin                             | H-Leu-OH                 |
| <b>b) <u>Hydroxysäuren</u></b>                                                              |                                    |                          |
| $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$                                                         | Glycolsäure                        | H-Glyco-OH               |
| $\text{HO}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{COOH}$                                   | Milchsäure                         | H-Lact-OH                |
| $\text{HO}-\underset{\text{CH}(\text{CH}_3)_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$                      | $\alpha$ -Hydroxyiso-valeriansäure | H-Oxisoval-OH            |
| <b>c) <u>N-Schutzgruppen</u></b>                                                            |                                    |                          |
| $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$                                      | Carbobenzoxo-                      | Cbo-                     |
| $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{CO}-$                                               | Butyloxycarbonyl-                  | BOC-                     |
| $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$                                                         | Triphenylmethyl-(Trityl-)          | Trit-                    |
| $\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CO}}{\diagup}\diagdown-\text{CO}-$                     | Phthaloyl-                         | Phth-                    |
| $\text{H}-\text{CO}-$                                                                       | Formyl-                            | Form-                    |
| <b>d) <u>Ester</u></b>                                                                      |                                    |                          |
| $-\text{O}-\text{CH}_3$                                                                     | -Methylester                       | -OMeth                   |
| $-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$                                                            | -Äthylester                        | -OEt                     |
| $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$                                                | -Benzylester                       | -OBenz                   |
| $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CN}$                                                           | -Cyanmethylester                   | $-\text{OCH}_2\text{CN}$ |
| <b>e) <u>Amide</u></b>                                                                      |                                    |                          |
| $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$                                               | -Benzylamid                        | -NBenz                   |
| $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$                                                           | -Anilid                            | -NPh                     |

## Einleitung

### I) Übersicht über Polypeptidwirkstoffe

Die ersten synthetischen Peptide wurden bereits zu Beginn dieses Jahrhunderts hergestellt. Th. Curtius<sup>5)</sup> hat die Selbstkondensation der freien Aminosäureester beschrieben, die allerdings zu Ketten von nicht einheitlicher Länge führt. Peptide mit definierter Kettenlänge wurden erstmals von E. Fischer und E. Otto<sup>6)</sup> hergestellt, die  $\alpha$ -Halogencarbonsäurechloride mit Aminosäuren zu  $\alpha$ -Halogenacylamino-säuren umsetzten und anschließend das Halogen mit Ammoniak gegen die Aminogruppe austauschten. Die systematische Peptidsynthese begann 1932 mit der Einführung der leicht abspaltbaren Carbobenzoxy-Schutzgruppe durch M. Bergmann und L. Zervas<sup>7)</sup>. Allerdings war die Peptidsynthese hier noch nicht Selbstzweck, sondern diente in erster Linie der Enzymforschung. Die synthetischen Peptide wurden als Substrate für eiweißspaltende Fermente verwandt.

Ihren eigentlichen Aufschwung nahm die Peptidchemie in den letzten 15 Jahren, angeregt durch neue Ergebnisse der Eiweißforschung, vor allem durch die Isolierung und Strukturaufklärung relativ einfach gebauter Polypeptidwirkstoffe. Einige dieser Polypeptide sind so kurzkettig, daß ihre Synthese in den Bereich des Möglichen rückte. Ein Teil dieser Wirkstoffe sind heute bereits synthetisiert.

Eine ausführliche Zusammenstellung dieser Polypeptidwirkstoffe, ihrer physiologischen Wirkung und - soweit bekannt - auch ihrer Synthese, hat R. Schwyzer<sup>8)</sup> in seiner Publikation "Die Synthese der Polypeptidwirkstoffe" gegeben, der im wesentlichen auch die folgende Übersicht entnommen wurde.

Die Polypeptidwirkstoffe lassen sich in die beiden großen Gruppen der homöomeren und der heteromeren Peptide einteilen. Homöomere Peptide bestehen ausschließlich aus  $\alpha$ -Aminosäuren. Heteromere Peptide enthalten innerhalb der Peptidkette einen oder mehrere Nicht-Aminosäure-Bestandteile. Bei den homöomeren Peptiden muß nun unterschieden werden: die homodet gebundenen Peptide, bei denen die Verknüpfung der einzelnen Aminosäuren ausschließlich über die Carboxylgruppe einerseits und die

$\alpha$ -Aminogruppe andererseits erfolgt, und die heterodet gebundenen Peptide, bei denen die Verknüpfung der Aminosäuren nicht ausschließlich über die  $\alpha$ -Aminogruppe erfolgt, sondern in einem oder mehreren Fällen über eine andere funktionelle Gruppe. Das ist natürlich nur möglich, wenn die Peptidkette bifunktionelle Aminosäuren enthält.

## 1. Homöomere Peptide

### a) homodet lineare Peptide

Ein einfaches Beispiel sind die Hypertensine, die unter Einwirkung von Fermenten aus einer Globulinfraktion des Blutplasmas entstehen. Es sind Okta- bzw. Dekapeptide. Ferner sollen die Hypophysenhormone Corticotropin (ACTH) mit 38 Aminosäuren und die Intermedine ( $\alpha$ - und  $\beta$ -MSH) mit 13 bzw. 18 Aminosäuren erwähnt werden.

### b) homodet cyclische Peptide

Völlig aufgeklärt sind bisher die Strukturen von Gramicidin S, einem Cyclodekapeptid, das sich aus zwei gleichen Pentasequenzen zusammensetzt, ferner von Gramicidin J, einem Cycloheptapeptid, und von den Tyrocidinen A und B, beides Cyclodekapeptide.

### c) heterodet lineare Peptide

Verbindungen dieses Typs sind bisher nicht bekannt geworden. Eventuell kann das Azaserin, ein O-Diazoacetyl-Serin, als Derivat eines heterodet linearen Peptids, des O(Glycyl)-Serins aufgefaßt werden. Allerdings stellt diese Verbindung bereits den Übergang zu den heteromeren Peptiden dar.

### d) heterodet cyclische Peptide

Hier sind eine Reihe von Peptiden zu erwähnen, bei denen die Ringbildung durch eine Disulfidbrücke über zwei Cysteine erfolgt. Einfache Beispiele sind die Hypophysenhormone Ocytocin und Vasopressin, die aus 9 Aminosäuren bestehen, von denen 6 durch eine Disulfidbrücke zum Ring geschlossen sind. Eine sehr komplizierte Verbindung dieser Art ist das Insulin, das neben einem kleinen Ring aus 6 Aminosäuren und einer Disulfidbrücke, noch einen großen Ring mit 27 Aminosäuren und zwei Disulfidbrücken enthält.

Heterodet cyclische Peptide mit Esterbindungen sind das Etamycin, das Actinomycin und das Echinomycin. Es sind Threonyl- bzw. Serylpeptide, bei denen die Peptidkette über die Hy-

droxygruppe der Hydroxyaminosäure zum Ring geschlossen ist. Das Actinomycin enthält 7 und das Etamycin 5 Aminosäurereste. Beide Verbindungen sind Threonylpeptide. Das Echinomycin ist ein Oktapeptid, das sich aus zwei gleichen Seryl-Tetrapeptiden zusammensetzt, die beide über die Hydroxylgruppen zu einem großen Ring verbunden sind. Außerdem sind zwei gegenüberliegende Aminosäuren durch eine Schwefelbrücke verbunden. Die  $\alpha$ -Aminogruppe der Hydroxyaminosäuren sind bei all diesen Verbindungen amidartig mit heterocyclischen Carbonsäuren verbunden.

## 2. Heteromere Peptide

Die bisher bekannten Peptide dieser Art enthalten Hydroxysäuren als Heterobestandteil (Peptolide). Sie sind alle cyclisch und haben immer abwechselnd Hydroxysäure und Aminosäure.

Da diese Verbindungen den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit darstellen, soll in dem nun folgenden Abschnitt näher auf diese heteromeren Polypeptidwirkstoffe eingegangen werden.

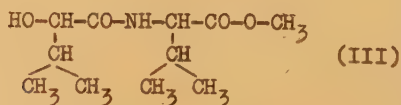
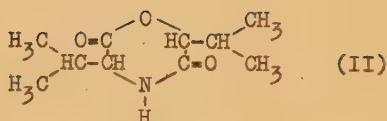
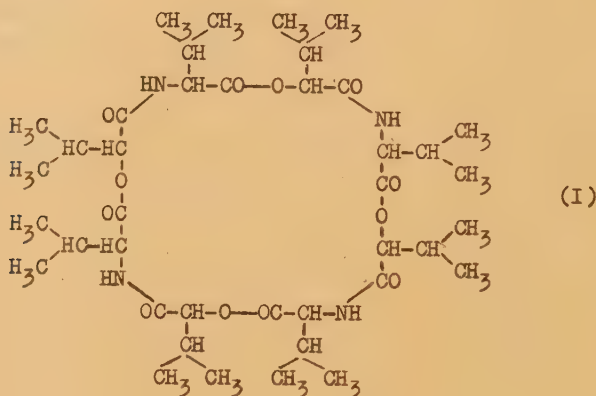
### II) Heteromere Peptide mit Hydroxysäuren als Heterobestandteil

In ihrer Struktur gesichert scheinen bisher die Enniatine A und B, das Valinomycin und das Amidomycin zu sein. Da das Amidomycin besonders übersichtlich gebaut ist, soll diese Verbindung ausführlicher beschrieben werden.

Die Isolierung aus einer Streptomyceten-Art, die Strukturaufklärung und die biologischen Eigenschaften wurden von L.C. Vinig und W.A. Taber<sup>9)</sup> beschrieben. Danach ist Amidomycin ein cyclisches Oktapeptolid, das abwechselnd D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure und D-Valin enthält (I). Zur Strukturaufklärung wurde diese Verbindung sauer und alkalisch hydrolysiert. Die saure Totalhydrolyse führte zu 4 Mol D-Valin und 4 Mol D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure. Die alkalische partielle Hydrolyse führte zu D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleryl-D-valin, das zur Identifizierung einmal in das entsprechende Lacton (II), zum zweiten mit Diazomethan in D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleryl-D-valinmethylester (III) überführt wurde.

Da sich im Amidomycin weder freie Hydroxyl- noch freie Aminogruppen nachweisen ließen, wohl aber Ester- und Peptidbindun-

gen, kam nur eine cyclische Struktur in Frage. Auf Grund des Molekulargewichtes ergab sich dann die Struktur eines Cyclo-oktapeptolides.



Nach dem gleichen Prinzip wurden von P.A. Plattner und U. Nager<sup>10,11)</sup> die Enniatine aufgeklärt. Es sind Cyclotetrapeptolide. Enniatin A enthält N-Methyl-L-isoleucin und D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure, Enniatin B N-Methyl-L-valin und D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure. Verbindungen, die aller Wahrscheinlichkeit nach die gleiche Struktur haben, wurden von A.H. Cook, S.F. Cox und T.H. Farmer beschrieben<sup>12)</sup>. Die Strukturaufklärung des Valinomycins wurde von H. Brockmann und H. Geeren<sup>13)</sup> durchgeführt. Es ist ein cyclisches Oktapeptolid und enthält abwechselnd die Gruppierungen L-Lactyl-L-valin und D- $\alpha$ -Hydroxyisovaleryl-D-valin.

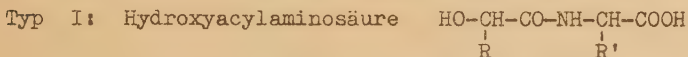
In neuester Zeit wurde von D.W. Russel und M.E. Brown<sup>4)</sup> aus einem Pilzextrakt durch alkalische Hydrolyse das Tripeptolid L- $\alpha$ -Hydroxyisovaleryl-L-valyl-N-methyl-L-leucin isoliert. Diese Verbindung muß als Spaltprodukt eines höheren Peptolids angesehen werden, das sich von den bisher bekannten dadurch unterscheidet, daß es nicht abwechselnd Amino- und Hydroxysäurereste enthält.

## Die Synthese heteromerer Peptide mit Hydroxysäuren als Heterobestandteil (Peptolide)

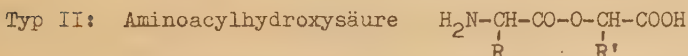
### I) Problemstellung

Auf Grund der Entdeckung und Strukturaufklärung der heteromeren Polypeptidwirkstoffe war es von Interesse festzustellen, ob sich die Methoden der Peptidknüpfung zur Synthese dieser Verbindungen eignen oder ob andere Synthesewege - gegebenenfalls welche - ausgearbeitet werden müssen.

Bei den vorliegenden Verbindungen lassen sich innerhalb des Moleküls zwei verschiedene Verbindungstypen feststellen, die beide aus Aminosäure und Hydroxysäure bestehen:



also Verbindungen mit einer Peptidbindung  $-\text{CO}-\text{NH}-$



also Verbindungen mit einer Esterbindung  $-\text{CO}-\text{O}-$

Für beide Verbindungstypen waren Synthesewege zu finden. Es war ferner zu klären, wie sich aus diesen einfachen Verbindungen dann höhere Peptolide aufbauen lassen.

### II) Versuche zur Synthese des Typ I, Hydroxyacylamino-säure

Es war naheliegend, sich zunächst dem Typ I zuzuwenden, und zu versuchen, diese Verbindungen analog einer Peptidsynthese aufzubauen:



Für diese Umsetzungen darf die Aktivierung der Hydroxysäure jedoch nicht zu stark sein, da sonst durch Reaktion mit der Hydroxylgruppe eine Selbstkondensation der Hydroxysäure eintreten kann. In Frage kam die Methode nach R.A. Boissonnas<sup>14)</sup> über das gemischte Äthylkohlen-säureanhydrid. Andere gemischte Anhydride, wie das der Isovaleriansäure<sup>15)</sup>, der Chlorkohlen-säure<sup>16)</sup> (aus Phosgen), der Chlorphosphorsäure<sup>17)</sup> (aus Phos-

phoroxychlorid) und der Chlorsulfinsäure<sup>18)</sup> (aus Thionylchlorid) kamen aus den oben erwähnten Gründen nicht in Frage. Ferner waren das Curtius'sche Azidverfahren<sup>19)</sup>, die Phosphorazo-Methode von St. Goldschmidt und H. Lautenschläger<sup>20)</sup> und die Verwendung aktivierter Ester<sup>21)</sup> zu überprüfen.

### 1. Versuche über gemischte Anhydride

Über Schwierigkeiten bei Synthesen mit dem gemischten Milchsäure-Äthylkohlenensäureanhydrid haben schon Th. Wieland und H. Köppe<sup>22)</sup> berichtet. Eigene Versuche brachten ebenfalls keine brauchbaren Ergebnisse.

Untersucht wurde der Umsatz mit Benzylamin, mit Glycinmethylester, L-Alaninäthylester und L-Leucinäthylester.

Nur das Milchsäurebenzylamid wurde kristallin erhalten, die anderen Reaktionsprodukte waren Öle. Die Ausbeuten stiegen mit länger werdender Alkyl-Seitenkette innerhalb der Reihe Glycin  $\longrightarrow$  Alanin  $\longrightarrow$  Leucin. Der Versuch einer Hochvakuumdestillation blieb ohne Erfolg.

Diese Synthesen müssen jedoch als sehr fragwürdig bezeichnet werden, da es nicht gelungen ist, die erhaltenen Produkte in die O-Benzoylderivate umzusetzen. Diese O-Benzoylverbindungen konnten auf einem anderen Wege (siehe weiter unten) erhalten werden.

### 2. Versuche über Hydrazid-Azid

Die Herstellung von Hydroxysäurehydraziden und Aziden ist zwar schon von Th. Curtius<sup>23)</sup> beschrieben worden. Diese Verbindungen zersetzen sich jedoch sehr leicht. Eigene Versuche zur Herstellung des Glycolsäurehydrazids verliefen derart unbefriedigend, daß dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde.

### 3. Versuche über die Phosphorazomethode<sup>20)</sup>

Diese Methode brachte zum Teil befriedigende Ergebnisse.

Versuche wurden mit der Salicylsäure als Testsubstanz (die entstehende Verbindung ist bereits in der Literatur beschrieben<sup>24)</sup>), mit der Glycolsäure und der Hydroxyisovaleriansäure durchgeführt. Auf diesem Wege wurden erhalten:

Salicylglycinmethylester, DL-Hydroxyisovaleriansäureanilid und DL-Hydroxyisovalerylglycinbenzylamid. Die Versuche mit der Glycolsäure brachten keine Ergebnisse.

#### 4. Versuche über aktivierte Ester

An aktivierten Estern von Hydroxysäuren konnte bisher nur der Cyanmethylester hergestellt werden. Der p-Nitrophenylester wird entweder über ein stärkeres gemischtes Anhydrid oder über Carbodiimid hergestellt, Verfahren, die in dem vorliegenden Fall zu einer Selbstkondensation der Hydroxysäuren führen würden. Über den Cyanmethylester konnte ebenfalls H-DL-Oxisoval-Gly-NBenz erhalten werden.

Versuche wurden auch mit dem Milchsäuremethylester angestellt, der als aktivierter Ester angesehen werden kann. Bekannt ist die Reaktion des Esters mit Aminen zu N-substituierten Milchsäureamiden<sup>25)</sup>. Die Übertragung dieser Reaktion auf Aminosäureester führte in allen untersuchten Fällen zu dem entsprechenden Diketopiperazin.

Das bedeutet, daß der Aminosäureester schneller der Aminolyse unterliegt als der Milchsäureester.

#### 5. Versuche mit O-geschützten Hydroxysäuren

Verwendet man zur Synthese O-geschützte Hydroxysäuren, so können auch stärkere Aktivierungen Anwendung finden. So wurde aus Benzoylmilchsäurechlorid und den entsprechenden Aminosäureestern Benzoyl-DL-lactylglycinäthylester und Benzoyl-DL-lactyl-L-leucinäthylester erhalten.

Dieser prinzipiell gangbare Weg scheiterte jedoch an dem Fehlen einer geeigneten, leicht abspaltbaren O-Schutzgruppe. Als in Frage kommende Schutzgruppen finden sich Hinweise in der Literatur für Carboäthoxy<sup>26)</sup>, Carbobenzoxy<sup>27)</sup> und Trityl<sup>28)</sup> Gruppen. Diese Schutzgruppen können nur in die veresterte Hydroxysäure eingeführt werden. In allen Fällen bereitet die Verseifung zur freien Säure Schwierigkeiten.

#### III) Versuche zur Synthese des Typ II, Aminoacylhydroxysäure

Versuche, diese Verbindungen nach den Methoden der Peptidknüpfung herzustellen, waren nicht besonders aussichtsreich. Der Hauptgrund dafür liegt in der geringeren Reaktionsfähigkeit der Hydroxylgruppe.

Von vornherein schieden all die Synthesewege aus, bei denen während der Reaktion ein Alkohol entsteht (Äthylkohlensäureanhydrid, aktivierte Ester). Dieser Alkohol wurde mit der zu

acylierenden Hydroxysäure in Konkurrenz treten. Diese Erscheinung wurde eingehend von M. Brenner und J.P. Zimmermann<sup>16)</sup> untersucht an der Reaktion:



Sie erhielten einheitliche Produkte nur dann, wenn  $\text{R}' = \text{R}''$  ist. In allen anderen Fällen entstehen Gemische, die sich manchmal durch Kristallisation trennen lassen, die Ausbeuten sind dann aber nur knapp 40 %.

### 1. Versuche über gemischte Carbonsäureanhydride

Bei Verwendung anderer gemischter Anhydride müßten bessere Ergebnisse erzielt werden. Nach J.R. Vaughan jun. und R.L. Osato<sup>15)</sup>, die 25 verschiedene Carbonsäuren auf ihre Eignung als Anhydridbildner zur Peptidsynthese untersucht haben, geben Diäthyllessigsäure und Isovaleriansäure die besten Ausbeuten. Das Isovaleriansäureanhydrid wurde auch zur Synthese von O-(Cbo-Gly)-N-Cbo-Serin, einer Vorstufe des Azaserins verwandt<sup>29)</sup>.

Eigene Versuche mit Isovaleriansäure brachten aber keine Ergebnisse.

### 2. Versuche über gemischte Anhydride mit halogenierten anorganischen Säuren

Erst eine noch stärkere Aktivierung durch gemischte Anhydride mit halogenierten anorganischen Säuren führte zum Erfolg. Diese Reaktionen werden im allgemeinen selten zur Peptidsynthese, meist nur zur Veresterung N-geschützter Aminosäuren verwandt. In Frage kommen hier:

Die Phosgenmethode von M. Brenner und Mitarbeitern<sup>16)</sup>, die zur Synthese von O-(Cbo-Aminoacyl)-Salicylsäurederivaten ausgearbeitet wurde<sup>24,30-32)</sup>. Ferner die Phosphoroxychloridmethode von Th. Wieland. Dieses Verfahren ist sowohl zur Peptidsynthese<sup>17)</sup> als auch zur Veresterung N-geschützter Aminosäuren<sup>35)</sup> beschrieben worden. Als dritte Möglichkeit die analoge Reaktion mit Thionylchlorid. Dieses Anhydrid ist von Th. Wieland bereits zur Peptidsynthese benutzt worden<sup>18)</sup>. Dagegen sind Synthesen von N-geschützten Aminosäureestern über dieses Anhydrid bisher noch nicht beschrieben.

Über eigene Versuche, mittels dieser gemischten Anhydride die Aminoacylierung von Hydroxylverbindungen durchzuführen, gibt die folgende Tabelle Auskunft:

Tabelle II

| Carboxyl-<br>Verbindung | Hydroxyl-<br>Verbindung | Methode           | Reaktionsprodukt                                            |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| Cbo-Gly-OH              | HO-Et                   | COCl <sub>2</sub> | Cbo-Gly-OEt (100 %)<br>identifiziert als<br>Hydrazid (75 %) |
| Cbo-Gly-Gly-OH          | HO-Et                   | COCl <sub>2</sub> | Cbo-Gly-Gly-OEt<br>(90 %)                                   |
| Cbo-Gly-OH              | H-DL-Lact-<br>NBenz     | COCl <sub>2</sub> | Cbo-Gly-Lact-NBenz<br>(40 %)                                |
| Phth-Gly-OH             | H-Glyco-OBenz           | POCl <sub>3</sub> | Phth-Gly-Glyco-OBenz<br>(58 %)                              |
| Phth-Gly-OH             | H-Glyco-OBenz           | SOCl <sub>2</sub> | Phth-Gly-Glyco-OBenz<br>(48 %)                              |

### 3. Versuche über Dicyclohexylcarbodiimid

Eine weitere Methode, die sowohl zur Synthese von Peptiden<sup>34)</sup> als auch zur Synthese von N-geschützten Aminosäureestern<sup>35, 36)</sup> bekannt ist, ist die Reaktion mit Carbodiimiden. Versuche mit Dicyclohexylcarbodiimid zeigten, daß sich diese Reaktion auch zur Synthese von Aminoacylhydroxysäuren verwenden läßt.

## III) Synthese von Aminoacylglycolsäurederivaten

Neben diesen allgemeingültigen Methoden konnte speziell für Aminoacylglycolsäurederivate eine einfache und elegante Synthese gefunden werden.

### 1. Diazoacetylderivate

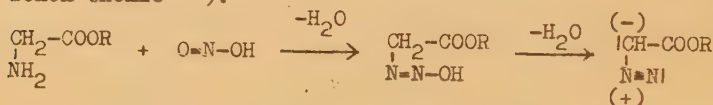
Unter bestimmten Bedingungen lassen sich stabile Diazoacetylverbindungen herstellen, die mit N-geschützten Aminosäuren N-geschützte Aminoacylglycolsäurederivate ergeben.

In einer ausführlichen Arbeit haben bereits Th. Curtius und E. Müller<sup>37)</sup> vor über 50 Jahren die Voraussetzungen für die Bildung stabiler Diazofettsäurederivate diskutiert:

a) Die diazotierbare Aminogruppe muß in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe stehen. Eine freie Hydroxylgruppe darf das Carbonyl-C-Atom jedoch nicht enthalten. Säuren sind also nicht diazotierbar, wohl aber Ester, Emide oder Peptide.

b) Das Amino-C-Atom muß mindestens noch ein Wasserstoffatom tragen, um die Wasserabspaltung zu ermöglichen.

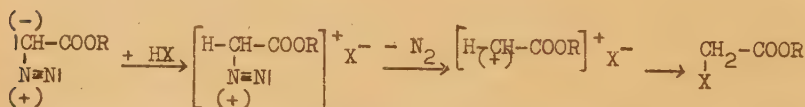
Reaktionsmechanismus (nach H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie<sup>38</sup>):



Die stabilsten Diazoverbindungen entstehen, wenn das Amino-C-Atom zwei Wasserstoffatome trägt, also bei Glycinderivaten.

## 2. O-Acyl-Glycolsäurederivate

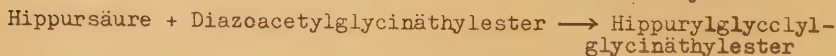
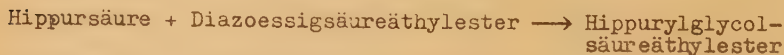
Eine ebenfalls schon von Curtius beschriebene Eigenschaft der aliphatischen Diazoverbindungen ist ihre Säureempfindlichkeit. Reaktionsmechanismus (nach H. Beyer, Lehrbuch der organischen Chemie<sup>38</sup>):



wobei X ein Hydroxyl, Halogen oder auch ein organischer Säurerest sein kann.

## 3. O-Aminoacyl-Glycolsäurederivate

Wird nun als Säure eine N-geschützte Aminosäure verwandt, so erhält man Aminoacylglycolsäuren. Bereits Curtius und Mitarbeiter<sup>23,29</sup>) haben derartige Verbindungen hergestellt, wobei als Aminosäure die Hippursäure diente:



Diese Methoden mußten nun auf ihre Verwendbarkeit untersucht werden. Vier Verbindungstypen sind auf diesem Wege zugänglich:

1. Sch-Am-OH + N<sub>2</sub>Acet-OR → Sch-Am-Glyco-OR
2. Sch-Am-OH + N<sub>2</sub>Acet-Am-OR → Sch-Am-Glyco-Am-OR
3. Sch-Am-Am-OH + N<sub>2</sub>Acet-OR → Sch-Am-Am-Glyco-OR
4. Sch-Am-Am-OH + N<sub>2</sub>Acet-Am-OR → Sch-Am-Am-Glyco-Am-OR

Alle diese Wege wurden beschritten. Bei diesen Versuchen konnte nun eine bestimmte Regelmäßigkeit festgestellt werden.

Ganz allgemein gilt, daß der Athylester wesentlich heftiger reagiert als der Benzylester, der von Curtius noch nicht beschrieben wurde. Ferner ist die Reaktion stark von der N-Schutzgruppe abhängig.

Tabelle III

| Verbindung<br>Sch-Gly-Glyco-OR | Reaktions-<br>Zeit<br>Std. | Reaktions-<br>Temp.<br>Grad | Ausbeute<br>% |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------|
| Phth-Gly-Glyco-OEt             | 12                         | 20-40                       | 80            |
| Phth-Gly-Glyco-OBenz           | 24                         | 40-60                       | 75            |
| BOC-Gly-Glyco-OBenz            | 24                         | 40-50                       | 85            |
| Cbo-Gly-Glyco-OEt              | 36                         | 40-60                       | 66            |
| Cbo-Gly-Glyco-OBenz            | 72                         | 60-80                       | 74            |
| Tri-Gly-Glyco-OEt              | 48                         | 80                          | 10            |
| Form-Gly-Glyco-OBenz           | 48                         | 80                          | 0             |

Auch die Natur der Aminosäure spielt eine wichtige Rolle. Und zwar verlaufen die Reaktionen desto schneller, je länger die Seitenkette der Aminosäure ist:

Tabelle IV

| Verbindung          | Reaktions-<br>Zeit<br>Std. | Reaktions-<br>Temp.<br>Grad | Ausbeute |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|
| Cbo-Gly-Glyco-OBenz | 72                         | 60                          | 74       |
| Cbo-Ala-Glyco-OBenz | 48                         | 60                          | 80       |
| Cbo-Val-Glyco-OBenz | 24                         | 60                          | 90       |

Schlecht reagieren allgemein N-geschützte Dipeptidsäuren. Auch hier ist die Reaktion stark von der Art der Aminosäuren abhängig. Weniger stark ist der Einfluß der N-Schutzgruppe:

Tabelle V

Reaktionszeit: 72 Std., Reaktionstemp.: 80°

| Verbindung             | Ausbeute (%) |
|------------------------|--------------|
| Cbo-Gly-Gly-Glyco-OEt  | 28           |
| Trit-Gly-Gly-Glyco-OEt | 10           |
| Cbo-Gly-Val-Glyco-OEt  | 65           |
| Cbo-Val-Val-Glyco-OEt  | 35           |

Diazoacetylglycinester reagieren zum Teil recht befriedigend. Jedoch sind die Ausbeuten bei der Synthese der Diazoverbindungen selbst nicht sehr gut. So läßt sich Diazoacetylglycinäthylester nur mit 40 - 50 % und Diazoacetylglycinbenzylester nur mit 30 - 40 % herstellen. Versuche zur Synthese anderer Diazoacetylaminosäureester (mit Valin und Leucin als Aminosäure) waren ohne Erfolg.

Tabelle VI

Alle Reaktionen in Benzol als Lösungsmittel

Reaktionszeit: 24 Std., Reaktionstemp.: 80°

| <u>Verbindung</u>         | <u>Ausbeute (%)</u> |
|---------------------------|---------------------|
| Phth-Gly-Glyco-Gly-OEt    | 60                  |
| Phth-Gly-Glyco-Gly-OBenz  | 40                  |
| Cbo-Gly-Gly-Glyco-Gly-OEt | 40                  |

An späterer Stelle werden für einige Verbindungen aus den Tabellen IV und VI andere Synthesewege beschrieben.

## Der Aufbau höherer Peptolide

Nachdem nun für beide Verbindungstypen Hydroxyacylaminosäure und Aminoacylhydroxysäure verschiedene gangbare Synthesewege gefunden waren, bestand das Problem darin, aus diesen Ausgangsstoffen höhere Peptolide herzustellen.

Dazu waren eine Reihe von prinzipiell verschiedenen Wegen denkbar. Eine der Möglichkeiten wäre der schrittweise Aufbau, bei dem die Ausgangsverbindung mit einer Hydroxysäure bzw. mit einer Aminosäure zu einem Tripeptolid umgesetzt wird, dieses weiter zu einem Tetrapeptolid usw. Die zweite Möglichkeit wäre der gruppenweise Aufbau, bei dem eine Ausgangsverbindung mit einer zweiten Ausgangsverbindung direkt zu einem Tetrapeptolid verbunden werden und dieses dann mit einer dritten Ausgangsverbindung zu einem Hexapeptolid usw. Diese zwei Möglichkeiten können als Ausgangsverbindung beide Typen Hydroxyacylaminosäure oder Aminoacylhydroxysäure haben. Ferner ist noch als Unterscheidung die Verlängerung am Carboxylende einerseits und am Amino- bzw. Hydroxylende andererseits möglich.

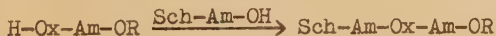
Die folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über diese Möglichkeiten:

### I) Theoretische Möglichkeiten zum Aufbau höherer Verbindungen

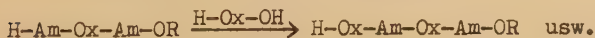
#### 1. schrittweiser Aufbau

##### a) ausgehend von Hydroxyacylaminosäurederivaten

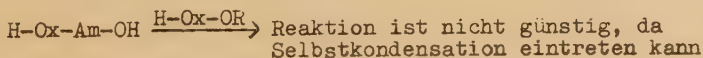
##### α. Verlängerung am Hydroxylende



nach Abspaltung der Schutzgruppe:

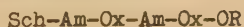
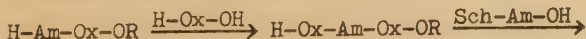


##### β. Verlängerung am Carboxylende



##### b) ausgehend von Aminoacylhydroxysäurederivaten

##### α. Verlängerung am Aminoende

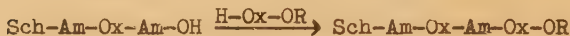


nach Abspaltung der Schutzgruppe folgt dann die Wiederholung der Reaktion.

B. Verlängerung am Carboxylende



nach Abspaltung des Esters -OR:

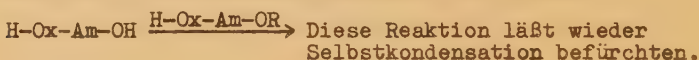


wieder Abspaltung des Esters -OR und Wiederholung der Reaktion.

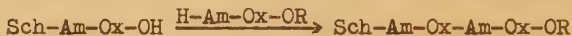
2. gruppenweiser Aufbau

Eine Unterscheidung von Verlängerung am Carboxyl- und Hydroxyl- bzw. Aminoende ist hier nicht möglich, da jede Synthese gleichzeitig beides ist.

a) ausgehend von Hydroxyacylaminoäurederivaten



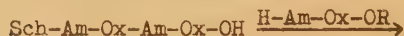
b) ausgehend von Aminoacylhydroxysäurederivaten



α. nach Abspaltung der Aminoschutzgruppe



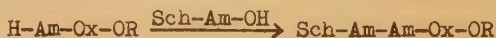
β. nach Abspaltung des Esters -OR



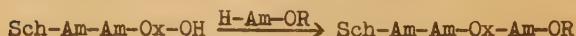
3. Aufbau unsymmetrischer Verbindungen

Aus der Vielzahl der Möglichkeiten, Peptolide zu synthetisieren, die nicht alternierend Aminosäure und Hydroxysäure enthalten, werden hier nur einige Wege angegeben. Als Ausgangsverbindung dient in allen Fällen der Typ Aminoacylhydroxysäure. Als erste Stufe muß ein schrittweiser Aufbau erfolgen. Dann kann entweder weiter schrittweise oder auch gruppenweise aufgebaut werden.

a) Tetrapeptolide mit einer Hydroxysäure



nach Abspaltung des Esters -OR:



b) Hexapeptolide mit zwei Hydroxysäureresten

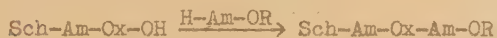
α. Verlängerung am Aminoende



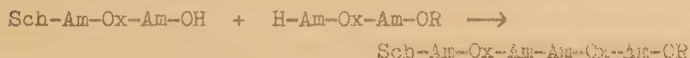
nach Abspaltung der N-Schutzgruppe bei einem Teil und Abspaltung des Esters bei dem anderen Teil folgt durch gruppenweisen Aufbau:



β. Verlängerung am Carboxylende



nach Abspaltung der Schutzgruppen wie bei α.:



Diskussion dieser Zusammenstellung:

Die unter 1.a)α. und unter 1.b)α. angegebenen Reaktionswege sind praktisch identisch. Sie unterscheiden sich nur in der Reihenfolge der Reaktionen. Während bei a) zuerst die Knüpfung der Esterbindung und dann die der Peptidbindung erfolgt, wird bei b) zuerst die Peptidbindung und dann die Esterbindung hergestellt. Dagegen stellt Reaktion 1.b)β. einen anderen Weg dar, bei dem als besonderer Vorteil mit einer am Aminoende ständig geschützten Verbindung gearbeitet wird. Das führt bei der Knüpfung der Peptidbindung rein präparativ zu einer normalen Peptidsynthese und erlaubt dabei jede beliebig starke Aktivierung.

Trotzdem erscheinen alle Reaktionen des schrittweisen Aufbaues nicht besonders vorteilhaft, da ständig erneut die Knüpfung der Esterbindung, die ja nicht allzu gut verläuft, erforderlich ist. Für den Aufbau unsymmetrischer Verbindungen ist diese Reaktion jedoch notwendig.

Dagegen bietet der gruppenweise Aufbau erhebliche Vorteile. Es sind ausschließlich Peptidsynthesen durchzuführen. Es ist zu erwarten, daß sich bei der Vielzahl der bekannten Methoden sicher eine ausreichende Anzahl geeigneter finden läßt.

## II. Voraussetzungen zum Aufbau höherer Verbindungen

Auf Grund dieser Zusammenstellung wurden nun zur Fortführung der Arbeit zwei verschiedene Wege versucht:

1. Der Aufbau von Tripeptoliden nach Weg 3.b) und dann die Verdopplung dieser Verbindung durch gruppenweisen Aufbau.
2. Der Aufbau von Tetra-, Hexa- und Oktapeptoliden nach Weg 2.b). Sämtliche Versuche wurden an den über Diazoverbindungen leicht zugänglichen Glycolsäurepeptoliden durchgeführt. Ausgangsverbindung für beide Wege waren N-geschützte Aminoacylglycolsäureester. Um nun die Wege der Kettenverlängerung gehen zu können, war es notwendig, aus dieser Verbindung die folgenden beiden Derivate herzustellen:

1. N-geschützte Aminoacylglycolsäuren
2. Aminoacylglycolsäureester

Zur Herstellung von Derivat 1. war eine Abspaltung des Esters -OR erforderlich, für Derivat 2. eine Abspaltung der N-Schutzgruppe.

### 1. Versuche zur Herstellung von Aminoacylglycolsäureester (Abspaltung der N-Schutzgruppe)

Da es in der Peptidchemie eine große Zahl von N-Schutzgruppen gibt, die sich unter Erhalt der Esterbindung abspalten lassen, war die Herstellung dieser Verbindung kein Problem.

In der folgenden Tabelle sind alle überprüften Schutzgruppen aufgeführt und die Methoden ihrer Abspaltung angegeben:

| <u>Schutzgruppe</u> |       | <u>Methoden der Abspaltung</u>                                                                               |
|---------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbobenzoxy-       | (I)   | Behandlung mit einer Lösung von HBr in Eisessig <sup>40)</sup>                                               |
|                     | (II)  | katalytische Hydrogenolyse <sup>7)</sup>                                                                     |
| Trityl-             | (III) | Kochen mit alkoholischer HCl <sup>41)</sup>                                                                  |
|                     | (IV)  | katalytische Hydrogenolyse <sup>42)</sup>                                                                    |
| Formyl-             | (V)   | Behandeln mit alkoholischer HCl <sup>43)</sup>                                                               |
| Butoxycarbonyl-     | (VI)  | Behandeln mit einer Lösung von HCl in Eisessig <sup>44)</sup> oder aber von HCl in Essigester <sup>45)</sup> |
| Phthaloyl-          |       | Bei der Abspaltung mit Hydrazinhydrat <sup>46)</sup> kann Spaltung der Esterbindungen eintreten              |

Nach diesen Methoden konnten nun eine größere Anzahl von Aminoacylhydroxysäureester-Salzen hergestellt werden. Diese Verbindungen sind auf Seite 43 unter (2) zusammengestellt.

## 2. Versuche zur Herstellung N-geschützter Aminoacylglycol-säuren (Abspaltung des Esters)

Die allgemein in der Peptidchemie übliche Methode der Verseifung eines Esters läßt sich hier nicht ohne weiteres anwenden, da bei einer Verseifung auch die Aminosäure-Hydroxysäure-Esterbindung gespalten werden würde. Eine partielle Verseifung wäre nur in den Fällen von Erfolg, wo ein hinreichend großer Unterschied in der Verseifungsgeschwindigkeit zu erwarten wäre.

Dies könnte bei Tritylverbindungen der Fall sein, da sich Tritylaminosäureester sehr schwer, Tritylpeptidester dagegen sehr viel leichter verseifen lassen:

|              |                                                                           |                              |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Trit-Gly-OEt | $\xrightarrow[24 \text{ Std. Zi-Temp.}]{2 \text{ Äquivalente alkoh.KOH}}$ | Trit-Gly-OH<br>Ausbeute 70 % |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|

|                  |                                                                          |                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Trit-Gly-Gly-OEt | $\xrightarrow[2 \text{ Std. Zi-Temp.}]{2 \text{ Äquivalente alkoh.KOH}}$ | Trit-Gly-Gly-OH<br>Ausbeute 90 % |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|

Jedoch führten Versuche, aus Trit-Gly-Glyco-OEt durch partielle Verseifung die freie Säure zu erhalten, zu keinem Erfolg.

Somit kam als Ester nur der Benzylester in Frage, der sich leicht durch katalytische Hydrogenolyse abspalten läßt. Diese Reaktion setzt jedoch eine nicht durch Hydrogenolyse abspaltbare N-Schutzgruppe voraus. Es konnten deshalb nur die Formyl- und die Butyloxycarbonylgruppe verwendet werden. Zu diesen eindeutig nicht spaltbaren Verbindungen kam dann noch die Tritylgruppe, die unter bestimmten Bedingungen eine Differenzierung vom Benzylester ermöglicht<sup>47)</sup>.

Als weiterer Weg wurde versucht, zunächst beide Gruppen, also z.B. die Carbobenzoxygruppe und den Benzylester, durch Hydrogenolyse abzuspalten und in das so erhaltene freie Peptolid nachträglich eine Schutzgruppe einzuführen. Versuche mit der Carbobenzoxy-, mit der Trityl- und mit der Formylgruppe führten nicht zum Erfolg.

Es blieben also nur die bereits oben erwähnten Möglichkeiten mit der katalytischen Hydrogenolyse des Benzylesters bei nicht

hydrogenolytisch spaltbarer N-Schutzgruppe.

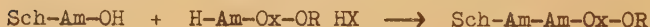
Nach diesem Verfahren wurde eine größere Zahl N-geschützter Aminoacylglycolsäuren hergestellt. Diese Verbindungen sind auf Seite 43 unter (3) zusammengefaßt.

### 3. Peptidsynthesen mit Peptoliden

Als nächstes war zu klären, ob sich die so erhaltenen Verbindungen tatsächlich bei Synthesen wie reine Peptide verhalten. Diese Versuche wurden in verschiedenen Richtungen durchgeführt, wobei als Kupplungsmethode in den meisten Fällen das gemischte Äthylkohlensäureanhydrid, in einigen Fällen aber auch aktivierte Ester und Dicyclohexylcarbodiimid verwandt wurden.

#### a) Aminoacylglycolsäureester als Esterkomponente

Diese Versuche wurden nach der allgemeinen Gleichung



durchgeführt. Sie sind auf Seite 45 unter (12) zusammengefaßt.

Diese Verbindungen können auf dem Wege des direkten Umsatzes der N-geschützten Dipeptidsäure mit dem entsprechenden Diazoessigsäureester nicht oder nur in sehr schlechter Ausbeute erhalten werden.

#### b) N-geschützte Aminoacylglycolsäuren als Säurekomponente

Diese Versuche wurden nach der allgemeinen Gleichung



durchgeführt. Als Kupplungsreaktion wurde ausschließlich die Methode über das gemischte Äthylkohlensäureanhydrid benutzt.

#### c) Aminoacylglycolsäurederivate, sowohl als Säure- als auch als Esterkomponente

Diese Versuche wurden nach der allgemeinen Gleichung



durchgeführt. Als Kupplungsreaktion diente wieder die Methode über das gemischte Äthylkohlensäureanhydrid.

Alle diese Verbindungen sind auf Seite 44 unter (5) zusammengestellt. Durch diese Umsetzungen ist die Verwendbarkeit dieser Verbindungen für die Peptidsynthese bewiesen.

### III. Der Aufbau höherer heterogener Peptolide

Nach Klärung der grundlegenden Fragen konnte mehr der Aufbau höherer Verbindungen in Angriff genommen werden. Dabei wurde versucht, ausgehend vom Typ Aminoacyl-hydroxysäure, für möglichst alle Synthesewege Beispiele zu bringen. Die Synthesen erfolgten im Prinzip nun auf folgenden Wegen:

1. Herstellung der Grundsubstanzen (siehe Schema I, Seite 26)  
Aus der Diazoverbindung eines Glycinesters wird mit einer N-geschützten Aminosäure der N-geschützte Aminoacylglycolsäure-ester hergestellt (1).

Die Abspaltung der N-Schutzgruppe führt zu Aminoacylglycolsäureester (2). Zur Herstellung der N-geschützten freien Säure (3) können die BOC- und Phth-Verbindungen in Form ihres Benzylesters sofort durch katalytische Hydrogenolyse entbenzyliert werden. Im Falle der Cbo-Verbindungen muß der Aminoacylglycolsäurebenzylester (2) zunächst trityliert werden (1a). Diese Trit-Verbindung kann dann partiell hydriert werden.

2. Synthesen mit N-geschützten Aminoacylglycolsäuren (3)  
als Ausgangsstoffe (siehe Schema II, Seite 27)

Die Reaktion mit Aminosäureestern oder mit Aminoacylglycolsäureestern führt zu Tripeptoliden (4) mit einer Hydroxysäure oder zu Tetrapeptoliden (5) mit zwei Hydroxysäuren. Durch Abspaltung der N-Schutzgruppe kann nun ein Peptolidester (6), nach Entbenzylierung eine Peptolidsäure (7) erhalten werden; diese kann durch Umsatz mit einem Aminoacylglycolsäureester ein Hexapeptolid (8) mit drei Hydroxysäuren liefern.

Die N-geschützte Aminoacylglycolsäure (3) kann ferner in einen aktivierten Ester (9) überführt werden, der nach Abspaltung der N-Schutzgruppe (10) entweder mit einer N-geschützten Aminosäure zu einem Tripeptolid (11) oder mit einer N-geschützten Peptolidsäure z.B. zu einem Hexapeptolid (8) umgesetzt werden kann.

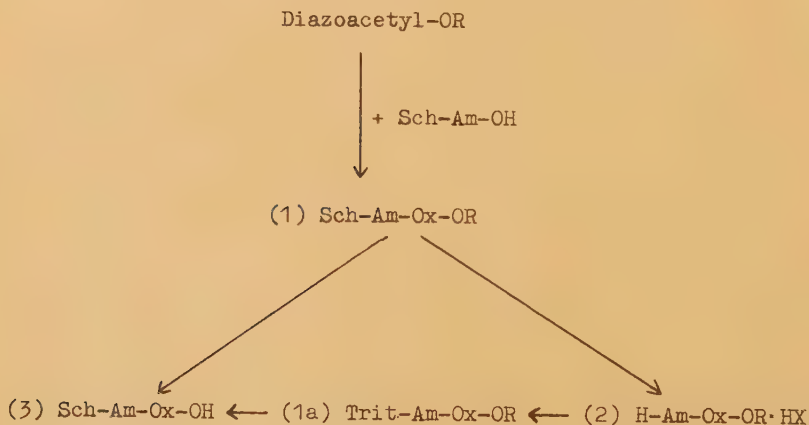
3. Synthesen mit Aminoacylglycolsäureestern als  
Ausgangsstoff (siehe Schema III, Seite 28)

Die Reaktion mit einer N-geschützten Aminosäure ergibt ein Tripeptolid (12), mit einer N-geschützten Aminoacylglycolsäure erhält man ein Tetrapeptolid (siehe unter 2.).

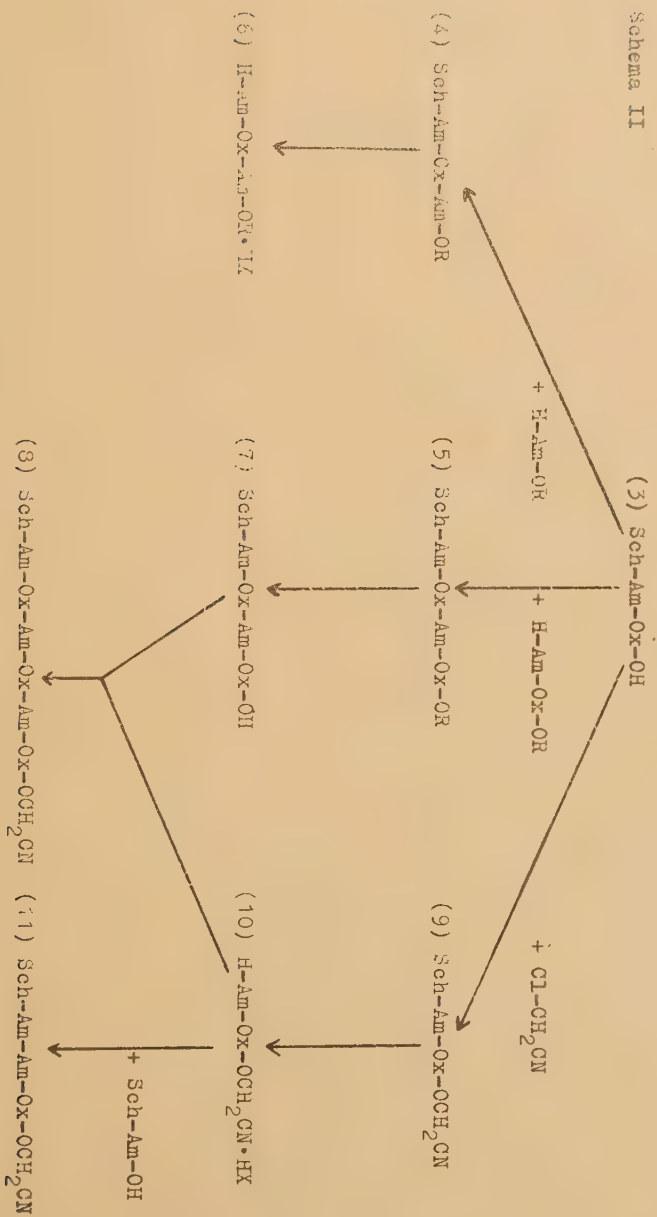
Durch Entbenzylierung entsteht die freie Säure (13), die mit einem Aminosäureester ein Tetrapeptolid (14) mit einer Hydroxysäure ergibt. Sie kann ferner in einen aktivierten Ester (11) verwandelt werden.

Die Abspaltung der N-Schutzgruppe ergibt einen Ester (15), der mit einer Tripeptolidsäure ein Hexapeptolid mit zwei Hydroxysäuren ergibt (17).

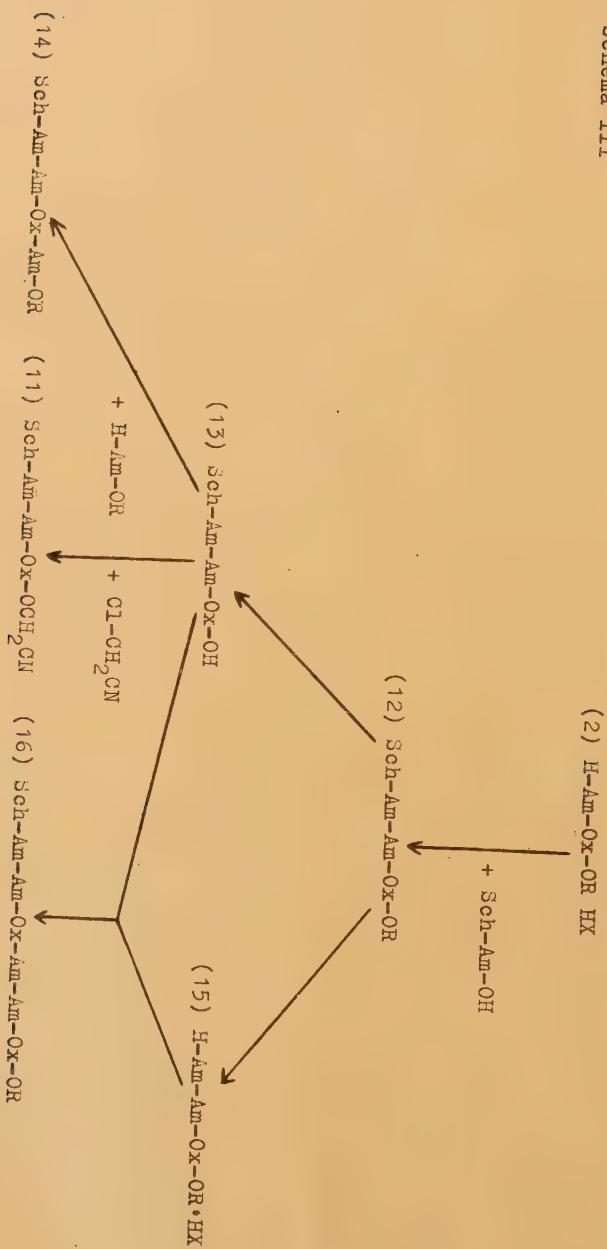
Schema I



# Scheme II



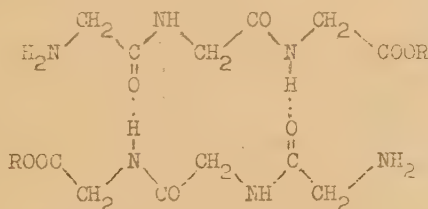
Schema III



#### IV) Versuche zur Cyclisierung von Peptoliden

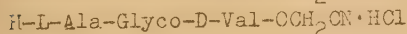
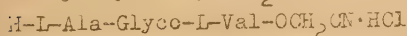
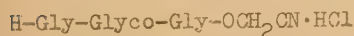
Die Cyclisierung, unter Verwendung Peptolide erfolgt durch Aktivierung. So entsteht z.B. aus  $\text{H-Gly-Gly-OCH}_2\text{CN} \cdot \text{HCl}$  das Hexapeptid c-Hexaglycin<sup>42)</sup>, oder aus dem entsprechenden Pentapeptid das cyclische Dodecapeptid Grublerin<sup>43)</sup>, das sich aus zwei gleichen Pentasequenzen zusammensetzt.

Diese Verknüpfung kann durch Assoziation von zwei Peptiden durch Wasserstoffbrücken erklärt werden<sup>48)</sup>:



Diese Konfiguration kann sich bei Peptoliden, wenn überhaupt, nur dann ausbilden, wenn der Heterobestandteil an zweiter Stelle steht, also z.B. beim Typ -Am-Ox-Am-. Sie kann sich nicht ausbilden, wenn der Hydroxysaurerest an dritter Stelle steht, also beim Typ -Am-Am-Ox-.

Versuche zur Cyclisierung wurden daher nur mit den folgenden Verbindungen durchgeführt:



Definierte Produkte konnten in keinem Falle isoliert werden.

Nach diesen Ergebnissen dürfte die Frage nach der Synthese von Peptoliden im Prinzip beantwortet sein. Es ist zu erwarten, daß sich aus der Fülle der Möglichkeiten für jede Reaktion der geeignete Weg finden läßt. Offen bleibt noch neben teils unbefriedigenden Ausbeuten und schwer zu reinigenden Verbindungen vor allem die Frage nach der Cyclisierung.

### V) Diskussion einer Publikation

Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit veröffentlichte unter dem Titel "Die Chemie der Depsipeptide" M.M. Schemjakin<sup>50)</sup> die Ergebnisse seiner synthetischen Untersuchungen, die offensichtlich auf die Synthese des Amidomycins hinzielen.

Auch er wählt den Weg, zunächst die Esterbindung zu knüpfen und aus den so erhaltenen entsprechend geschützten Aminoacylhydroxysäuren mittels üblicher Methoden der Peptidsynthese höhere Verbindungen aufzubauen. Als Schutzgruppen verwendet er die Phthaloyl- und die Carbobenzoxygruppe, als Ester den Benzyl- und den Cyanmethylester.

Schemjakin gibt an, ein Oktapeptolid aus Valin und Hydroxyisovaleriansäure synthetisiert zu haben. Leider fehlen alle Konstanten der synthetisierten Verbindungen und jegliche experimentelle Angaben. Deshalb muß auf eine ausführliche Diskussion verzichtet werden, zumal einige seiner angegebenen Reaktionsschritte mit den herkömmlichen Methoden - wenn überhaupt - so nur unter besonderen Bedingungen durchzuführen sein dürften. Auch erscheint der von ihm angegebene Weg zur Synthese cyclischer Peptolide wenig geeignet zu sein. Denn nach dem angegebenen Reaktionsschema wird bereits das Tetrapeptolid nicht mehr als Cyanmethylester, sondern nur noch als Benzylester erhalten, und unter Verwendung der angegebenen Schutzgruppen dürfte eine nachträgliche Aktivierung der Carboxylgruppe, z.B. in Form eines aktivierten Esters, wohl kaum möglich sein. Dies aber ist die Voraussetzung für eine Cyclisierung.

## Experimenteller Teil

Die Identifizierung der Verbindungen erfolgte, sofern sie bereits in der Literatur beschrieben sind, durch den Schmelzpunkt und gegebenenfalls auch durch die spezifische Drehung. Neue Verbindungen wurden, soweit sie fest waren, durch eine Elementaranalyse, soweit sie als Öle erhalten wurden, durch Derivate oder durch den weiteren Umsatz identifiziert.

Für Lösungsmittel und häufig verwandte Reagenzien wurden die folgenden Abkürzungen gewählt:

|      |                    |     |                   |
|------|--------------------|-----|-------------------|
| A    | = Äthylalkohol     | Ee  | = Essigester      |
| Ac   | = Aceton           | Eg  | = Eisessig        |
| Ae   | = Äther            | Me  | = Methylalkohol   |
| Bzl  | = Benzol           | Pae | = Petroläther     |
| Chfm | = Chloroform       | W   | = Wasser          |
| DCHA | = Dicyclohexylamin | THF | = Tetrahydrofuran |
| DMF  | = Dimethylformamid |     |                   |

### I) Die Synthese der Ausgangsstoffe

#### 1. Aminosäureester

a) Aminosäureester·HCl  
nach M. Brenner und W. Huber<sup>51)</sup>

##### H-Gly-OMeth·HCl

Ausb. 92 %, Fp. 169-71° Lit.<sup>52)</sup>: Fp. 175-76°

##### H-Gly-OEt·HCl

Ausb. 95 %, Fp. 143-45° Lit.<sup>53)</sup>: Fp. 145-48°

##### H-L-Ala-OEt·HCl

Ausb. 88 %, Fp. 80-81° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 4,9° (c=2,W)  
Lit.<sup>54)</sup>: Fp. 70-75°

##### H-L-Leu-OEt·HCl

Ausb. 83 %, Fp. 135-36° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 5,3° (c=2,W)

b) Aminosäureester·HCl  
nach J.R. Vaughan und J.A. Eichler<sup>55)</sup>

##### H-D-Val-OEt·HCl

Ausb. 85 %, Fp. 88-90° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 6,5° (c=2,W)  
Lit.<sup>55)</sup>: L-Form 102-04° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 6,7° (c=2,W)

c) Aminosäurebenzylester.p-Toluolsulfonat  
nach L. Zervas, M. Winitz und J.P. Greenstein<sup>56)</sup>

H-Gly-OBenz.p-Tos

Ausb. 80 %, Fp. 130-35° Lit.<sup>56)</sup>: Fp. 133-35°

d) freie Aminosäureäthylester nach E. Fischer<sup>57)</sup>

H-Gly-OEt

Ausb. 11 %, Kp.<sub>11 mm</sub>: 52° Lit.<sup>57)</sup>: Kp.<sub>11 mm</sub>: 43-44°

H-L-Ala-OEt

Ausb. 42 %, Kp.<sub>11 mm</sub>: 48° Lit.<sup>57)</sup>: Kp.<sub>11 mm</sub>: 48°

H-L-Leu-OEt

Ausb. 81 %, Kp.<sub>11 mm</sub>: 82° Lit.<sup>57)</sup>: Kp.<sub>11 mm</sub>: 83,5°

2. N-geschützte Aminosäuren

a) Carbobenzoxyaminosäuren  
nach M. Bergmann und L. Zervas<sup>7)</sup>

Cbo-Gly-OH

Ausb. 85 %, Fp. 118-20° Lit.<sup>7)</sup>: Fp. 121°

Cbo-L-Ala-OH

Ausb. 86 %, Fp. 83-84° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 15,8° (c=2, Eg)  
Lit.<sup>58)</sup>: Fp. 84°

Cbo-D-Ala-OH

Ausb. 84 %, Fp. 79-82° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 15,7° (c=2, Eg)  
Lit.<sup>59)</sup>: Fp. 84-86° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 14,0° (c=2, 9% Essigs.)

Cbo-L-Val-OH

Ausb. 95 %, Fp. 53-55° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 4,2° (c=2, Eg)  
Lit.<sup>55)</sup>: Fp. 59-61° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: ± 0 (c=2, A)

Cbo-D-Val-OH

Ausb. 95 %, Fp. 54-58° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: + 4,1° (c=2, Eg)  
Lit.<sup>60)</sup>: Fp. 62-64°

b) Tritylaminosäuren  
nach G. Amiard, R. Heymes u. L. Velluz<sup>41)</sup>  
und nach L. Zervas und D.M. Theodoropoulos<sup>42)</sup>

Trit-Gly-OEt

Ausb. 100 %, Fp. 108-10° Lit.<sup>41)</sup>: Fp. 112-13°

Trit-Gly-OH

Ausb. 97 %, Fp. 177-79° Lit.<sup>41)</sup>: Fp. 179-80°

c) Formylaminosäuren

nach J.C. Sheehan und Ding-Djung H. Yang<sup>43)</sup>

Form-Gly-OH

Ausb. 80 %, Fp. 145-49° Lit.<sup>61)</sup>: Fp. 153-54°

Form-L-Val-OH

Ausb. 63 %, Fp. 149-51°  $[\alpha]_D: + 15,0^\circ$  (c=2,A)

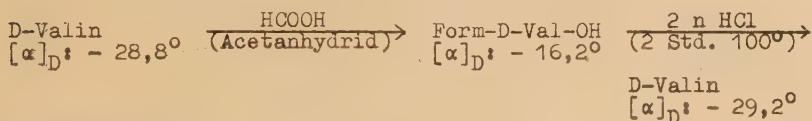
Lit.<sup>62)</sup>: Fp. 148-49°  $[\alpha]_D: + 13,0^\circ$

Form-D-Val-OH

Ausb. 75 %, Fp. 145-46°  $[\alpha]_D: - 16,2^\circ$  (c=2,A)

Lit.<sup>62)</sup>: Fp. 148-49°  $[\alpha]_D: - 13,3^\circ$

Prüfung der optischen Reinheit von Form-D-Val-OH:



Form-D-Ala-OH

Ausb. 68 %, Fp. 132-34°  $[\alpha]_D: + 32,4^\circ$  (c=2,A)

Lit.<sup>63)</sup>:  $[\alpha]_D: + 46,4^\circ$

d) Phthaloylaminosäuren

nach J.C. Sheehan, D.W. Chapman u. R.W. Roth<sup>64)</sup>

Phth-Gly-OH

Ausb. 89 %, Fp. 190-92° Lit.<sup>65)</sup>: Fp. 192-93°

e) Butyloxycarbonylaminosäuren

nach G.W. Anderson und A.C. McGregor<sup>66)</sup>

BOC-Gly-OH

Ausb. 63 %, Fp. 85-86° Lit.<sup>66)</sup>: Fp. 88,5-89°

3. Aminosäurecyanmethylester.HCl

N-geschützte Aminosäurecyanmethylester

nach R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin u. H. Kägi<sup>67)</sup>  
und Abspaltung der N-Schutzgruppe wie üblich

Trit-Gly-OCH<sub>2</sub>CN

Ausb. 68 %, Öl Lit.<sup>48)</sup>: Fp. 90,5-91°

Form-L-Val-OCH<sub>2</sub>CN

Ausb. 80 %, Öl, identifiziert durch Formylabspaltung

Form-D-Val-OCH<sub>2</sub>CH

Ausb. 72 %, Öl, identifiziert durch Formylabspaltung

H-Gly-OCH<sub>2</sub>CN.HCl

Ausb. 94 %, Fp. 161-62° Anal. Ber. N: 18,59 %, Cl: 23,55 %  
Gef. 18,24 %, 23,25 %

$$\text{H-L-Val-OCH}_2\text{CN}\cdot\text{HCl}$$

Ausb. 67 %, Fp. 126-29°      Anal. Ber. N: 14,55 %  
 $[\alpha]_D$ : + 13,4° (c=2, W)      Gef. 14,55 %

$$\text{H-D-Val-OCH}_2\text{CN} \cdot \text{HCl}$$

Ausb. 85 %, Fp. 130-32°  $[\alpha]_D: -13,7^\circ$  (c=2, W)

## 4. Aminosäurebenzylamid·HBr

Cbo-Aminosäure-NBenz über den Cyanmethylester  
nach R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin u. H. Kägi<sup>67)</sup>  
und Abspaltung der Cbo-Schutzgruppe nach D. Ben-Ishai<sup>40)</sup>

Cbo-Gly-OCH<sub>2</sub>CN

Ausb. 72 %, Fp. 65-67° Lit.<sup>67)</sup>; Fp. 69-70°

## Cbo-Gly-NBenz

Ausb. 75 %, Fp. 118-19° Lit.<sup>67)</sup>; Fp. 113,5-14°

H-Gly-NBenz·HBr

Ausb. 80 %, Fp. 184–86°      Anal. Ber. N: 11,44 %, Br: 32,61 %  
Gef. 11,05 %      32,14 %

## 5. Dipeptide und Derivate

a) N-geschützte Dipeptidester  
über die Anhydridmethode nach R.A. Boissonas<sup>14)</sup>

Cbo-Gly-Gly-OEt

Ausb. 70 %, Fp. 80-81° Lit.<sup>48)</sup>; Fp. 86-87°

Cbo-Gly-Gly-OBenz

Ausb. 64 %, Fp. 108-09° Lit.<sup>40)</sup>; Fp. 110°

Trit-Gly-Gly-OEt

Ausb. 82 %, Fp. 162-63° Lit.<sup>41)</sup>: Fp. 163-64°

Trit-Gly-Gly-OBenz

Ausb. 58 %, Fp. 144-45° Lit.<sup>42)</sup>; Fp. 153°

CoO-Gly-D-Val-OEt

Ausb. 86 %, Öl, identifiziert durch Verseifung

Trit-Gly-D-Val-OEt

Ausb. 100 %, Öl, identifiziert durch Verseifung

Cbo-D-Val-D-Val-OEt

Ausb. 72 %, Fp. 92-93°  $[\alpha]_D^{25} + 14,7^\circ (c=2, \text{THF})$

|            |            |           |           |
|------------|------------|-----------|-----------|
| Anal. Ber. | C: 60,54 % | H: 7,39 % | N: 6,42 % |
| Gef.       | 60,39 %    | 7,36 %    | 6,78 %    |

b) N-geschützte Dipeptidsäuren

Verseifung der Ester durch 1 n alkoholische KOH

Cbo-Gly-Gly-OH

Ausb. 79 %, Fp. 178-79° Lit.<sup>68)</sup>: Fp. 176-78°

Trit-Gly-Gly-OH

Ausb. 75 %, Fp. 178-80° Lit.<sup>42)</sup>: Fp. 180°

Cbo-Gly-D-Val-OH

Ausb. 92 %, Öl, identifiziert als DCHA-Salz Anal. Ber. N: 8,68 %  
Gef. 8,52 %

Trit-Gly-D-Val-OH

Ausb. 87 %, Fp. 95-99° Anal. Ber. N: 6,73 %  
Gef. 6,42 %

Cbo-D-Val-D-Val-OH

Ausb. 62 %, Fp. 132-35° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 8,4° (c=2, Ac)  
Lit.<sup>75)</sup>: Fp. 136-39° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>: - 7,2° (c=2, Ac)

c) Dipeptidester-HBr bzw. HCl

durch Abspaltung von Cbo- nach D. Ben-Ishai<sup>40)</sup>  
von Trit- nach L. Zervas und D.M. Theodoropoulos<sup>42)</sup>

H-Gly-Gly-OEt-HBr

Ausb. 95 %, Fp. 180-81° Anal. Ber. N 11,62 %, Br 33,14 %  
Gef. 11,31 % 33,18 %

H-Gly-Gly-OBenz-HBr

Ausb. 89 %, Fp. 149-51° Lit.<sup>40)</sup>: Fp. 144°

H-Gly-Gly-OBenz-HCl

Ausb. 86 %, Fp. 153-56° Lit.<sup>42)</sup>: Fp. 160°

6. N-Schutzgruppen

a) Tritylchlorid

Triphenylcarbinol

nach Gattermann-Wieland<sup>69)</sup>

Ausb. 70 %, Fp. 156-59° Lit.<sup>69)</sup>: Fp. 162°

Tritylchlorid

nach Organic Synthesis<sup>70)</sup>

Ausb. 60 %, Fp. 110-12° Lit.<sup>70)</sup>: Fp. 111-12°

b) Carbobenzoxychlorid

Carbobenzoxychlorid

nach M. Bergmann und L. Zervas<sup>7)</sup>

Ausb. 96 %, Flüssigkeit

c) t-Butyloxycarbonyl-p-Nitrophenylester

Natrium-p-Nitrophenolat Dihydrat

durch Kochen von p-Nitrophenol in halbkonz. NaOH

Ausb. 87 %, Anal. Ber. N 7,12 %, H<sub>2</sub>O 18,23 %  
Gef. 7,14 % 17,84 %

Natrium-p-Nitrophenolat

Erhitzen des Dihydrats auf 120° im Vakuum

Ausb. 100 %, .

Anal. Ber. N: 8,68 %

Gef. 8,64 %

Chlorkohlensäure-p-Nitrophenylester <sup>66)</sup>

nach G.W. Anderson und A.C. McGregor

Ausb. 78 %, Fp. 75-76° Lit. <sup>66)</sup>: Fp. 81-82°

BOC-OPhNO<sub>2</sub>

nach G.W. Anderson und A.C. McGregor <sup>66)</sup>

Ausb. 61 %, Fp. 70-75° Lit. <sup>66)</sup>: Fp. 78,5-79,5°

7. Diazoverbindungen

a) Diazoessigsäureester  
nach Gattermann-Wieland <sup>71)</sup>

Diazoessigsäureäthylester

Ausb. 70 %, Kp. <sub>12 mm</sub>: 48°, Lit. <sup>71)</sup>: Kp. <sub>12 mm</sub>: 48°

Diazoessigsäurebenzylester

Ausb. 80 %, nicht unzersetzt destillierbar

b) Diazoacetylderivate  
nach Th. Curtius und A. Darapsky <sup>39)</sup>

Diazoessigsäurebenzylamid

Ausb. 37 %, identifiziert durch weiteren Umsatz

Diazoacetyl-Gly-OEt

Ausb. 50 %, identifiziert durch weiteren Umsatz

Diazoacetyl-Gly-OBenz

Ausb. 35 %, identifiziert durch weiteren Umsatz

8. Hydroxysäuren und Derivate

a) Hydroxysäuren  
Isolierung aus käuflichen wässrigen Lösungen

Glycolsäure

Durch Trocknen im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

Glycolsäure-DCHA-Salz

Ausb. 63 %, Fp. über 300°, Anal. Ber. N: 5,45 %  
Gef. 6,00 %

Milchsäure

Durch Destillation im Hochvakuum

Milchsäure-DCHA-Salz

Ausb. 62 %, Fp. 173-74° Anal. Ber. N: 5,17 %  
Gef. 5,12 %

b) Hydroxysäuren aus Aminosäuren  
nach E. Fischer und H. Scheibler<sup>72)</sup>

$\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure

DL-Form: Ausb. 75 %, Fp. 76-79°

D-Form: Ausb. 54 %, Fp. 61-63°,  $[\alpha]_D$ : - 13,5° (c=2, Chfm)  
Lit.<sup>12)</sup>: Fp. 64,5°,  $[\alpha]_D$ : - 19,2° (Chfm)

Milchsäure-DCHA-Salz

Ausb. 71 %, Fp. 173-74°

$\alpha$ -D-Hydroxyisovaleriansäure-DCHA-Salz

Ausb. 82 %,  $[\alpha]_D$ : + 5,2° (c=4, W)

Anal. Ber. C: 68,11 %, H: 11,11 %, N: 4,68 %  
Gef. 67,82 % 10,95 % 4,94 %

Lit.<sup>4)</sup>: L-Form  $[\alpha]_D$ : - 8,4° (c=4, W)

c) Hydroxysäureester

H-Glyco-OBenz

aus Diazoessigsäurebenzylester  
nach Th. Curtius und N. Schwan<sup>23)</sup>

Ausb. 70 %, Kp.<sub>0,3mm</sub>: 92-108°, Anal. Ber. C 65,04 %, H 6,07 %  
Gef. 64,79 % 6,36 %

H-DL-Oxisoval-OCH<sub>2</sub>CN

durch Veresterung mit Chloracetonitril

nach R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin u. H. Kägi<sup>67)</sup>

Ausb. 61 %, identifiziert durch Umsatz mit H-Gly-NBenz HBr

d) Benzoyl-DL-Milchsäurechlorid  
nach B. Helferich und H. Keiner<sup>73)</sup>

Benzoyl-DL-Lact-OH

Ausb. 34 %, identifiziert durch Umsatz zum Chlorid

Benzoyl-DL-Lact-Cl

Ausb. 10 %, Kp.<sub>18 mm</sub>: 146°

Lit.<sup>73)</sup>: Kp.<sub>17 mm</sub>: 135°

9. Sonstiges

Phosphorazoanilid

nach St. Goldschmidt und H. Lautenschläger<sup>20)</sup>

Ausb. 40 %, Fp. 189-93°

II) Die Versuche zur Knüpfung der Peptid- und der  
Esterbindung für die Synthese von Peptoliden

1. Hydroxyacylaminosäureverbindungen  
(Knüpfung der Peptidbindung)

a) Anhydridmethode nach Th. Wieland und H. Köppe<sup>22)</sup>

H-DL-Lact-NBenz (als Modell)

Ausb. 52 %, Fp. 40-45° Lit.<sup>25)</sup>: Fp. 47-48,5°

H-DL-Lact-Gly-OMeth

Ausb. 23 %, Kp. 0,03 mm: 82°

Versuche der Benzoylierung  
in Pyridin ohne Ergebnis

H-DL-Lact-L-Ala-OEt

Ausb. 30 %, Öl, nicht identifiziert

H-DL-Lact-L-Leu-OEt

Ausb. 56 %, Öl

Versuche der Benzoylierung  
in Pyridin ohne Ergebnis

b) Über die Phosphorazomethode  
nach St. Goldschmidt und H. Lautenschläger<sup>20)</sup>

Salicoyl-Gly-OMeth (als Modell)

Ausb. 62 %, Fp. 80-81° Lit.<sup>24)</sup>: 77-78°

H-DL-Oxisoval-NPh (als Modell, mit Phosphorazoanilid)

Ausb. 66 %, Fp. 134-36°

Anal. Ber. C: 68,38 %, H: 7,83 %, N: 7,25 %  
Gef. 68,12 % 8,07 % 7,20 %

H-DL-Oxisoval-Gly-NBenz

Ausb. 30 %, Fp. 109-10°

Anal. Ber. C: 63,69 %, H: 7,64 %, N: 10,61 %  
Gef. 63,80 % 7,95 % 10,50 %

c) Über den Cyanmethylester  
nach R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin u. H. Kägi<sup>67)</sup>

H-DL-Oxisoval-Gly-NBenz

Ausb. 60 %, Fp. 108-11°

d) Aminolyse von H-Lact-OMeth  
nach W.P. Ratchford und C.H. Fisher<sup>25)</sup>

H-DL-Lact-NBenz (als Modell)

Ausb. 85 %, Fp. 46-48° Lit.<sup>25)</sup>: Fp. 47-48,5°

H-DL-Lact-Aminosäureäthylester

Es wurde stets das entsprechende Diketopiperazin erhalten:

| Reaktionsprodukt<br>bei Umsatz mit | Fp.     | Fp. des entspr. <sup>74)</sup><br>Diketopiperazins |
|------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|
| H-Gly-OEt                          | 300°    | 305°                                               |
| H-L-Ala-OEt                        | 280-85° | 297° (korr)                                        |
| H-L-Leu-OEt                        | 290-94° | 295°                                               |

- e) O-geschützte Lactylaminosäureester  
über das Benzoylmilchsäurechlorid

Benzoyl-DL-Lact-Gly-OEt

Ausb. 62 %, Fp. 84-85°    Anal. Ber. N: 5,02 %  
Gef. 5,09 %

Benzoyl-DL-Lact-L-Leu-OEt

Ausb. 80 %, Fp. 82-83°    Anal. Ber. N: 4,18 %  
Gef. 4,11 %

2. N-geschützte Aminoacylhydroxysäureverbindungen  
(Knüpfung der Esterbindung)

- a) Mit Phosgen nach M. Brenner, J.P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider und A. Hartmann <sup>16)</sup>

Cbo-Gly-Gly-OEt (als Modell, aus Cbo-Gly-Gly-OH und HO-Et)

Ausb. 90 %, Fp. 80-81°    Lit. <sup>48)</sup>: Fp. 80-81°

Cbo-Gly-DL-Lact-NBenz

Ausb. 40 %, Fp. 74-80°

Anal. Ber. C: 64,88 %, H: 5,93 %, N: 7,57 %  
Gef. 64,71 %    6,28 %    8,17 %

- b) Mit Phosphoroxylchlorid nach Th. Wieland u. B. Heinke <sup>33)</sup>

Phth-Gly-Glyco-OBenz

Ausb. 58 %, Fp. 70-71°    Analyse siehe Seite 42  
unter (1)

- c) Mit Thionylchlorid, Durchführung wie unter b)

Phth-Gly-Glyco-OBenz

Ausb. 48 %, Fp. 68-70°

- d) Mit Dicyclohexylcarbodiimid  
nach D.F. Elliot und D.W. Russel <sup>36)</sup>

Cbo-Gly-DL-Oxisoval-Gly-NBenz

Ausb. 57 %, Fp. 160-64°

Anal. Ber. C: 63,28 %, H: 8,05 %, N: 9,23 %  
Gef. 63,77 %    7,24 %    9,66 %

### III) Die Synthese von Glycolsäurepeptoliden

Die folgende Zusammenstellung enthält alle durchgeführten Reaktionen. Die in ( ) gesetzten Zahlen beziehen sich auf die Schemata auf den Seiten 26, 27 und 28. Die einzelnen Verbindungen selbst sind unter der gleichen Bezifferung mit ihren Konstanten und Analysenwerten in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

- (1) Sch-Am-Glyco-OR  
durch Umsatz von Cbo-, BOC- und Phth-Aminosäuren mit Diazoessigestern nach Th. Curtius und N. Schwan<sup>23)</sup>
- (2) H-Am-Glyco-OR HX  
aus (1) durch Abspaltung der N-Schutzgruppen
  - a) Cbo- nach D. Ben-Ishai<sup>40)</sup>
  - b) BOC- nach R. Schwyzer, H. Kappeler, B. Iselin, W. Rittel und H. Zuber<sup>45)</sup>
- (1a) Trit-Am-Glyco-OR  
aus (2) durch Tritylierung nach G. Amiard, R. Heymes und L. Velluz<sup>41)</sup>
- (3) Sch-Am-Glyco+OH
  - a) aus (1) durch Hydrogenolyse der BOC- u. Phth-Verbindg.
  - b) aus (1a) durch partielle Hydrogenolyse nach G.C. Stelacatos, D.M. Theodoropoulos u. L. Zervas<sup>47)</sup>
- (4) Sch-Am-Glyco-Am-OR
  - a) aus (3) über Anhydridmethode nach R.A. Boissonnas<sup>14)</sup>
  - b) durch Umsatz N-geschützter Aminosäuren mit Diazoacetylaminosäureester nach Th. Curtius u. A. Darapsky<sup>39)</sup>
- (5) Sch-Am-Glyco-Am-Glyco-OR  
aus (3) u. (2) über Anhydridmethode nach R.A. Boissonnas<sup>14)</sup>
- (6) H-Am-Glyco-Am-OR·HX  
aus (4) durch Abspaltung der Schutzgruppen wie unter (2)
- (7) Sch-Am-Glyco-Am-Glyco-OH  
aus (5) durch Hydrogenolyse des Benzylesters wie unter (3)
- (8) Sch-Am-Glyco-Am-Glyco-Am-Glyco-OCH<sub>2</sub>CN  
aus (7) und (10) wie unter (5)
- (9) Sch-Am-Glyco-OCH<sub>2</sub>CN  
aus (3) durch Umsatz mit Chloracetonitril nach R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin und H. Kägi<sup>67)</sup>

- (10) H-Am-Glyco-OCH<sub>2</sub>CN·HCl  
Abspaltung der Trit-Gruppe nach  
G. Amiard, R. Heymes und L. Velluz<sup>41)</sup>
- (11) Sch-Am-Am-Glyco-OCH<sub>2</sub>CN  
a) aus (10) durch Umsatz mit einer N-geschützten Aminosäure wie unter (4) a).  
b) aus (13) durch Umsatz mit Chloracetonitril in Essigester wie unter (9).
- (12) Sch-Am-Am-Glyco-OR  
a) aus (2) durch Umsatz mit einer N-geschützten Aminosäure wie unter (4) a).  
b) aus (2) durch Umsatz mit einer N-geschützten Aminosäure mit Carbodiimid nach J.C. Sheehan u. G.P. Hess<sup>34)</sup>  
c) aus (2) durch Umsatz mit einem N-geschützten Aminosäurecyanmethylester nach R. Schwyzer, B. Iselin und H. Kägi<sup>67)</sup>  
d) aus Diazessigsäureester und einer N-geschützten Dipeptidsäure nach Th. Curtius und A. Darapsky<sup>39)</sup>
- (13) Sch-Am-Am-Glyco-OH  
aus (12) durch Hydrogenolyse des Benzylesters  
a) Trit-Verbindungen wie unter (3) b).  
b) Formyl-Verbindungen wie unter (3) a).
- (14) Sch-Am-Am-Glyco-Am-OR  
a) aus (13) durch Umsatz mit Aminosäureester über die Anhydridmethode nach R.A. Boissonnas<sup>14)</sup>  
b) aus Diazoacetylaminosäureester u. einer N-geschützten Dipeptidsäure nach Th. Curtius und A. Darapsky<sup>39)</sup>
- (15) H-Am-Am-Glyco-OR·HX  
aus (12) durch Abspaltung der N-Schutzgruppe wie unter (2) a) und (10).
- (16) Sch-Am-Am-Glyco-Am-Am-Glyco-OR  
aus (13) und (15)  
a) über die Anhydridmethode wie unter (5).  
b) über Dicyclohexylcarbodiimid wie unter (12) b).

| Verbindung                                    |      | C %   | H %  | N %  |
|-----------------------------------------------|------|-------|------|------|
| (1) Phth-Gly-Glyco-OEt                        | Ber. | 57,72 | 4,50 | 4,81 |
| Fp. 87-88° (A/Pae)                            | Gef. | 57,73 | 4,58 | 4,67 |
| Phth-Gly-Glyco-OBenz                          | Ber. | 64,58 | 4,28 | 3,97 |
| Fp. 70-71° (Ee/Pae)                           | Gef. | 64,65 | 4,52 | 4,20 |
| Cbo-Gly-Glyco-OBenz                           | Ber. | 63,86 | 5,36 | 3,92 |
| Fp. 68-71° (Ee/Pae)                           | Gef. | 63,91 | 5,50 | 4,01 |
| Cbo-Gly-Gly-Glyco-OEt                         |      |       |      |      |
| Öl, identifiziert durch                       |      |       |      |      |
| Cbo-Abspaltung                                |      |       |      |      |
| BOC-Gly-Glyco-OBenz                           | Ber. | 59,43 | 6,55 | 4,34 |
| Fp. 80-82° (Ee/Pae)                           | Gef. | 59,76 | 6,62 | 4,33 |
| Cbo-L-Ala-Glyco-OBenz                         | Ber. | -     | -    | 3,77 |
| Fp. 65-68° (Ee/Pae)                           | Gef. | -     | -    | 3,57 |
| [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> : - 28,3° (c=2, Ee) |      |       |      |      |
| Cbo-D-Ala-Glyco-OBenz                         |      |       |      |      |
| Fp. 66-68° (Ee/Pae)                           |      |       |      |      |
| [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> : + 28,7° (c=2, Ee) |      |       |      |      |
| Cbo-D-Val-Glyco-OBenz                         |      |       |      |      |
| Öl, identifiziert durch                       |      |       |      |      |
| Cbo-Abspaltung                                |      |       |      |      |
| Cbo-L-Val-Glyco-OBenz                         |      |       |      |      |
| Öl, identifiziert durch                       |      |       |      |      |
| Cbo-Abspaltung                                |      |       |      |      |
| (1a) Trit-Gly-Glyco-OEt                       | Ber. | 74,42 | 6,25 | 3,47 |
| Fp. 95-96° (Ee/Pae)                           | Gef. | 74,41 | 6,34 | 3,86 |
| Trit-Gly-Glyco-OBenz                          | Ber. | 77,40 | 5,84 | 3,01 |
| Fp. 68-71°                                    | Gef. | 77,29 | 6,06 | 2,69 |
| Trit-L-Val-Glyco-OBenz                        | Ber. | 78,07 | 6,55 | 2,76 |
| Fp. 93-97°                                    | Gef. | 77,73 | 6,87 | 2,68 |
| Trit-L-Ala-Glyco-OBenz                        |      |       |      |      |
| Öl, identifiziert durch                       |      |       |      |      |
| weiteren Umsatz                               |      |       |      |      |

| Verbindung |                                   | N %  |       | Halogen % |
|------------|-----------------------------------|------|-------|-----------|
| (2) a)     | H-Gly-Glyco-OEt·HBr               | Ber. | -     | 33,01     |
|            | Fp. 135-37° (A/Ae)                | Gef. | -     | 32,86     |
|            | H-Gly-Glyco-OBenz·HBr             | Ber. | 4,59  | 26,27     |
|            | Fp. 115-19° (A/Ae)                | Gef. | 4,94  | 26,58     |
|            | H-D-Val-Glyco-OBenz·HBr           | Ber. | 4,05  | 23,08     |
|            | Fp. 88-92° (A/Ae/Pae)             | Gef. | 4,19  | 22,86     |
|            | [α] <sub>D</sub> : - 2,2° (c=2,W) |      |       |           |
|            | H-L-Val-Glyco-OBenz·HBr           |      |       |           |
|            | Fp. 88-92° (A/Ae/Pae)             |      |       |           |
|            | [α] <sub>D</sub> : + 1,7° (c=2,W) |      |       |           |
|            | H-L-Ala-Glyco-OBenz·HBr           | Ber. | -     | 25,13     |
|            | Fp. 109-14° (A/Ae)                | Gef. | -     | 25,20     |
|            | [α] <sub>D</sub> : + 1,2° (c=2,W) |      |       |           |
|            | H-D-Ala-Glyco-OBenz·HBr           |      |       |           |
|            | Fp. 109-14° (A/Ae)                |      |       |           |
|            | [α] <sub>D</sub> : - 1,3° (c=2,W) |      |       |           |
| b)         | H-Gly-Glyco-NBenz·HCl             | Ber. | 10,88 | 13,77     |
|            | Fp. 95-99° (A/Ae)                 | Gef. | 10,52 | 14,09     |
|            | H-Gly-Glyco-OBenz·HCl             | Ber. | 5,42  | 13,25     |
|            | Fp. 122-25° (A/Ae)                | Gef. | 5,20  | 13,52     |
|            |                                   | C %  |       | H %       |
| (3) a)     | Phth-Gly-Glyco-OH                 | Ber. | 54,55 | 3,82      |
|            | Fp. 189-91° (A/Pae)               | Gef. | 54,80 | 3,47      |
|            |                                   |      |       |           |
|            | BOC-Gly-Glyco-OH                  |      |       |           |
|            | Öl, identifiziert als             |      |       |           |
|            | DCHA-Salz:                        | Ber. | 60,85 | 9,24      |
|            | Fp. 136-37° (A/Ae)                | Gef. | 61,10 | 9,58      |
|            |                                   |      |       |           |
|            |                                   |      |       |           |
|            |                                   |      |       |           |
|            |                                   |      |       |           |
|            |                                   |      |       |           |
| b)         | Trit-Gly-Glyco-OH                 |      |       |           |
|            | Öl, identifiziert durch           |      |       |           |
|            | weiteren Umsatz                   |      |       |           |
|            |                                   |      |       |           |
|            | Trit-L-Ala-Glyco-OH               |      |       |           |
|            | Öl, identifiziert durch           |      |       |           |
|            | weiteren Umsatz                   |      |       |           |

| Verbindung               |                                                        | C %        | H %     | N %  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|------------|---------|------|
| (4) a)                   | Trit-Gly-Glyco-Gly-NBenz                               | Ber. 73,69 | 6,00    | 8,06 |
|                          | Fp. 134-38° (Bzl/Pae)                                  | Gef. 73,69 | 6,30    | 7,81 |
|                          | Phth-Gly-Glyco-Gly-OEt                                 | Ber. 55,01 | 4,91    | 8,02 |
|                          | Fp. 135-36° (Ee/Pae)                                   | Gef. 55,43 | 4,92    | 8,73 |
|                          | Phth-Gly-Glyco-Gly-OBenz                               | Ber. 61,46 | 4,42    | 6,83 |
|                          | Fp. 118-19° (Ee/Pae)                                   | Gef. 61,46 | 4,72    | 7,28 |
|                          | Trit-L-Ala-Glyco-D-Val-OCH <sub>2</sub> CN             |            |         |      |
|                          | Öl, identifiziert durch                                |            |         |      |
|                          | Trit-Abspaltung                                        |            |         |      |
|                          | b) Phth-Gly-Glyco-Gly-OEt                              |            |         |      |
| siehe unter a)           |                                                        |            |         |      |
| Phth-Gly-Glyco-Gly-OBenz |                                                        |            |         |      |
| siehe unter a)           |                                                        |            |         |      |
| (5)                      | Phth-Gly-Glyco-Gly-Glyco-OEt                           | Ber. 53,21 | 4,47    | 6,89 |
|                          | Fp. 81-85° (Ee/Pae)                                    | Gef. 53,40 | 4,63    | 7,00 |
|                          | Phth-Gly-Glyco-Gly-Glyco-NBenz                         | Ber. 59,10 | 4,53    | 8,99 |
|                          | Fp. 176-77° (A/Pae)                                    | Gef. 59,14 | 4,72    | 8,86 |
|                          | Trit-Gly-Glyco-Gly-Glyco-OBenz                         | Ber. 70,33 | 5,55    | 4,83 |
| (6)                      | Fp. 152-55°                                            | Gef. 69,63 | 5,76    | 5,02 |
|                          | BOC-Gly-Glyco-Gly-Glyco-OBenz                          | Ber. 54,79 | 5,99    | 6,36 |
|                          | Fp. 66-71°                                             | Gef. 54,98 | 6,35    | 6,14 |
|                          | H-L-Ala-Glyco-D-Val-OCH <sub>2</sub> CN·HCl            | Ber. Cl:   | 11,02 % |      |
|                          | hygroskopisch                                          | gef.       | 11,18 % |      |
| (7)                      | Trit-Gly-Glyco-Gly-Glyco-OH                            | Ber. N:    | 5,72 %  |      |
|                          | Fp. 130-35°                                            | Gef.       | 5,27 %  |      |
| (8)                      | Trit-Gly-Glyco-Gly-Glyco-Gly-Glyco-OCH <sub>2</sub> CN | Ber. 61,49 | 5,02    | 8,68 |
|                          | Fp. 58-64°                                             | Gef. 60,98 | 5,64    | 7,98 |
| (9)                      | Trit-Gly-Glyco-OCH <sub>2</sub> CN                     |            |         |      |
|                          | nicht kristallisiert                                   |            |         |      |
|                          | identifiziert durch Umsatz mit                         |            |         |      |
|                          | H-Gly-NBenz HBr als                                    |            |         |      |
|                          | Trit-Gly-Glyco-Gly-NBenz                               | Ber. 73,69 | 6,00    | 8,06 |
|                          | Fp. 134-38° (Ee/Pae)                                   | Gef. 73,69 | 6,30    | 7,81 |

| Verbindung |                                                                                            | C %                      | H %          | N %           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------|
| (10)       | H-Gly-Glyco-OCH <sub>2</sub> CN·HCl<br>Öl, identifiziert durch<br>Umsatz mit Trit-Gly-OH   |                          |              |               |
| (11) a)    | Trit-Gly-Gly-Glyco-OCH <sub>2</sub> CN<br>Fp. 93-95° (Ee/Pae)                              | Ber. 68,82<br>Gef. 68,94 | 5,35<br>5,76 | 8,91<br>8,89  |
| b)         | Trit-Gly-Gly-Glyco-OCH <sub>2</sub> CN<br>Fp. 91-94° (Ee/Pae)                              |                          |              |               |
| (12) a)    | Trit-Gly-Gly-Glyco-OEt<br>Fp. 114-15° (Bzl/Pae)                                            | Ber. 70,42<br>Gef. 70,67 | 6,17<br>6,35 | 6,08<br>6,19  |
|            | Trit-Gly-Gly-Glyco-OBenz<br>Fp. 154-56° (Bzl/Pae)                                          | Ber. 73,55<br>Gef. 73,64 | 5,79<br>6,14 | 5,37<br>5,53  |
|            | Cbo-D-Val-D-Val-Glyco-OBenz<br>Fp. 119-21° (Ee/Pae)<br>[α] <sub>D</sub> : + 6,4° (c=2,DMF) | Ber. 65,05<br>Gef. 64,89 | 6,87<br>7,08 | 5,62<br>5,50  |
| b)         | Form-D-Val-D-Val-Glyco-OBenz<br>Fp. 160-61° (A)<br>[α] <sub>D</sub> : + 20,2° (c=2,DMF)    | Ber. 61,20<br>Gef. 61,23 | 7,19<br>7,77 | 7,14<br>7,39  |
|            | Form-D-Ala-D-Ala-Glyco-OBenz<br>Fp. 93-97° (A)<br>[α] <sub>D</sub> : + 37,8° (c=2,A)       | Ber. 57,12<br>Gef. 57,83 | 6,00<br>6,32 | 8,33<br>8,32  |
| c)         | Form-D-Val-D-Val-Glyco-OBenz<br>Fp. 159-61° (A)<br>[α] <sub>D</sub> : + 19,9° (c=2,DMF)    |                          |              |               |
| d)         | Cbo-Gly-Gly-Glyco-OEt<br>Fp. 62-63° (Ee/Pae)                                               | Ber. 54,54<br>Gef. 54,44 | 5,72<br>5,87 | 7,95<br>8,21  |
| (13) a)    | Trit-Gly-Gly-Glyco-OH<br>Fp. 176-79° (Ee/Pae)                                              | Ber. -<br>Gef. -         | -<br>-       | 6,48<br>6,85  |
| b)         | Form-D-Val-D-Val-Glyco-OH<br>Fp. 139-45° Z<br>[α] <sub>D</sub> : + 18,5° (c=2,DMF)         | Ber. 51,80<br>Gef. 51,91 | 7,37<br>8,02 | 9,31<br>9,39  |
| (14) a)    | Trit-Gly-Gly-Glyco-Gly-OBenz<br>Fp. 128-30° (Ee/Pae)                                       | Ber. 70,40<br>Gef. 70,53 | 5,74<br>5,90 | 7,25<br>7,58  |
| b)         | Cbo-Gly-Gly-Glyco-Gly-OEt<br>Fp. 116-18° (Ee/Pae)                                          | Ber. 52,81<br>Gef. 52,67 | 5,66<br>5,80 | 10,26<br>9,86 |

Verbindung

|         |                                                    |        |       |      |        |
|---------|----------------------------------------------------|--------|-------|------|--------|
| (15)    | H-D-Val-D-Val-Glyco-OBenz·HBr                      | Ber. N | 6,29% | Br   | 17,95% |
|         | Fp. 98-99° (A/Pae)                                 | Gef.   | 6,28% |      | 18,41% |
|         | [α] <sub>D</sub> : + 16,6° (c=2,W)                 |        |       |      |        |
|         | H-Gly-Gly-Glyco-OBenz·HCl                          | Ber. N | 8,85% | Cl   | 11,20% |
|         | Fp. 172-77° (A/Ae)                                 | Gef.   | 9,44% |      | 11,57% |
|         |                                                    |        |       |      |        |
| (16) a) | Trit-Gly-Gly-Glyco-Gly-Gly-<br>Glyco-OBenz         |        | C %   | H %  | N %    |
|         | Fp. 95-115° (Bz/Pae)                               | Ber.   | 65,67 | 5,51 | 6,05   |
|         |                                                    | Gef.   | 66,37 | 6,01 | 5,53   |
| b)      | Form-D-Val-D-Val-Glyco-D-Val-<br>D-Val-Glyco-OBenz |        |       |      |        |
|         | Fp. 140-45° (A/W)                                  | Ber.   |       |      | 8,63   |
|         |                                                    | Gef.   |       |      | 9,33   |

### Literatur

- 1) E. Brand u. J.T. Edsall, *Ann.Rev.Biochem.* 16, 224 (1947)
- 2) E. Bricas u. C. Fromageot, *Advances Protein Chem.* 8, 1 (1953)
- 3) M.M. Schemjakin u. A.S. Khokhlov, *Die Chemie der Antibiotika*, S. 484, Moskau (1953)
- 4) D.W. Russel u. M.E. Brown, *Biochim.Biophys.Acta* 38, 382 (1960)
- 5) Th. Curtius, *J.pr.Chemie* 70, 57 (1904)
- 6) E. Fischer u. E. Otto, *Chem.Ber.* 36, 2106 (1903)
- 7) M. Bergmann u. L. Zervas, *Chem.Ber.* 65, 1192 (1932)
- 8) R. Schwyzer, *Chimia* 12, 53 (1958)
- 9) L.C. Vinig u. W.A. Taber, *Canad.J.Chem.* 35, 1109 (1957)
- 10) P.A. Plattner u. U. Nager, *Helv.Chim.Acta* 31, 665 (1948)
- 11) P.A. Plattner u. U. Nager, *Helv.Chim.Acta* 31, 2192 (1948)
- 12) A.H. Cook, S.F. Cox u. T.H. Farmer, *J.Chem.Soc.* 1949, 1022
- 13) H. Brockmann u. H. Geeren, *Lieb.Ann.Chem.* 603, 216 (1957)
- 14) R.A. Boissonnas, *Helv.Chim.Acta* 34, 874 (1951)
- 15) J.R. Vaughan jr. u. R.L. Osato, *J.Am. Chem.Soc.* 73, 5553 (1951)
- 16) M. Brenner, J.P. Zimmermann, P. Quitt, W. Schneider u. A. Hartmann, *Helv.Chim.Acta* 40, 604 (1957)
- 17) Th. Wieland u. B. Heinke, *Lieb.Ann.Chem.* 599, 70 (1956)
- 18) Th. Wieland u. H. Bernhard, *Lieb.Ann.Chem.* 572, 190 (1951)
- 19) Th. Curtius, *Chem.Ber.* 35, 3226 (1902)
- 20) St. Goldschmidt u. H. Lautenschläger, *Lieb.Ann.Chem.* 580, 68 (1953)
- 21) R. Schwyzer, B. Iselin u. M. Feurer, *Helv.Chim.Acta* 38, 69 (1955)
- 22) Th. Wieland u. H. Köppe, *Lieb.Ann.Chem.* 581, 1 (1953)
- 23) Th. Curtius u. N. Schwan, *J.pr.Chem.* 51, 353 (1895)
- 24) M. Brenner, J.P. Zimmermann, J.Wehrmüller, P. Quitt, A. Hartmann, W. Schneider u. U. Beglinger, *Helv.Chim.Acta* 40, 1497 (1957)
- 25) W.P. Ratchford u. C.H. Fisher, *J.Org.Chem.* 15, 317 (1950)
- 26) E. Fischer u. H.O.L. Fischer, *Chem.Ber.* 47, 768 (1914)
- 27) M. Brenner, R. Tamm u. P. Quitt, *Helv.Chim.Acta* 41, 763 (1958)
- 28) B. Helferich, L. Moog u. A. Jünger, *Chem.Ber.* 58, 833 (1925)

- 29) E.D. Nicolaides, R.D. Westland u. E.L. Wittle, J.Am.Chem. Soc. 76, 2887 (1954)
- 30) M. Brenner u. J.P. Zimmermann, Helv.Chim.Acta 40, 1933 (1957)
- 31) M. Brenner u. J. Wehrmüller, Helv.Chim.Acta 40, 2374 (1957)
- 32) M. Brenner u. J.P. Zimmermann, Helv.Chim.Acta 41, 467 (1958)
- 33) Th. Wieland u. B. Heinke, Lieb.Ann.Chem. 615, 184 (1958)
- 34) J.C. Sneeahan u. G.P. Hess, J.Am.Chem.Soc. 77, 1067 (1955)
- 35) M. Bodanszky u. V. Du Vigneaud, J.Am.Chem.Soc. 81, 5688 (1959)
- 36) D.F. Elliot u. D.W. Russel, Biochem.J. 66, 49 (1957)
- 37) Th. Curtius u. E. Müller, Chem.Ber. 37, 1261 (1904)
- 38) H. Beyer, Lehrbuch d.org.Chem. 6./7. Aufl. 190 (1959)
- 39) Th. Curtius u. A. Darapsky, Chem.Ber. 39, 1373 (1906)
- 40) D. Ben-Ishai, J.Org.Chem. 19, 62 (1954)
- 41) G. Amiard, R. Heymes u. L. Velluz, Bull.Soc.Chim. 201 (1955)
- 42) L. Zervas u. D.M. Theodoropoulos, J.Am.Chem.Soc. 78, 1359 (1956)
- 43) J.C. Sheehan u. Ding-Djung H. Yang, J.Am.Chem.Soc. 80, 1154 (1958)
- 44) F.C. McKay u. N.F. Albertson, J.Am.Chem.Soc. 79, 4686 (1957)
- 45) R. Schwyzer, H. Kappeler, B. Iselin, W. Rittel u. H. Zuber, Helv.Chim.Acta 42, 1702 (1959)
- 46) J.C. Sheehan u. V.S. Frank, J.Am.Chem.Soc. 71, 1856 (1949)
- 47) G.C. Stelakatos, D.N. Theodoropoulos u. L. Zervas, J.Am. Chem.Soc. 81, 2884 (1959)
- 48) R. Schwyzer, B. Iselin, W. Rittel u. P. Sieber, Helv. Chim.Acta 39, 872 (1956)
- 49) R. Schwyzer u. P. Sieber, Helv.Chim.Acta 41, 2186 (1958)
- 50) M.M. Schemjakin, Angew.Chem. 72, 342 (1960)
- 51) M. Brenner u. W. Huber, Helv.Chim.Acta 36, 1109 (1953)
- 52) Th. Curtius u. H. Göbel, J.pr.Chem. 37, 159 (1893)
- 53) R.W. Chambers u. F.H. Carpenter, J.Am.Chem.Soc. 77, 1522 (1955)
- 54) A. Barker u. K. Skinner, J.Am.Chem.Soc. 46, 412 (1914)
- 55) J.R. Vaughan jr. u. J.A. Eichler, J.Am.Chem.Soc. 75, 5556 (1953)
- 56) L. Zervas, M. Winitz u. J.P. Greenstein, J.Org.Chem. 22, 1515 (1957)

- 57) E. Fischer, Chem.Ber. 34, 433 (1901)
- 58) H. Werbin u. A.D. McLearen, J.Am.Chem.Soc. 73, 501 (1951)
- 59) W.J. Polglase u. E.L. Smith, J.Am.Chem.Soc. 71, 3081 (1949)
- 60) H. Adkins, R.M. Ross, D.C. Schroeder, C.L. Mahoney u. W.W. Gilbert, J.Am.Chem.Soc. 76, 147 (1954)
- 61) E. Fricke u. O. Warburg, Chem.Ber. 38, 3999 (1905)
- 62) M.A. Nyman u. R.M. Herbst, J.Org.Chem. 15, 108 (1950)
- 63) S. Beckett u. B. Harper, Zentralblatt 1957, 9632
- 64) J.C. Sheehan, D.W. Chapman u. R.W. Roth, J.Am.Chem.Soc. 74, 3822 (1952)
- 65) V. Drechsel, J.pr.Chem. 27, 418 (1883)
- 66) G.W. Anderson u. A.C. McGregor, J.Am.Chem.Soc. 79, 6180 (1957)
- 67) R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin u. H. Kägi, Helv.Chim. Acta 38, 80 (1955)
- 68) O. Süss u. H. Hoffmann, Lieb. Ann.Chem. 571, 96 (1951)
- 69) Gattermann-Wieland, Praxis des org.Chem. 35. Aufl. 1953, S. 291
- 70) Organic Synthesis, Coll.Vol. III, Seite 841
- 71) Gattermann-Wieland, Praxis der org.Chem. 35. Aufl. 1953, S. 251
- 72) E. Fischer u. H. Scheibler, Chem.Ber. 41, 2894 (1908)
- 73) B. Helferich u. H. Keiner, Chem.Ber. 57, 1616 (1924)
- 74) E. Fischer, Chem.Ber. 39, 2921 (1906)
- 75) J.W. Hinmann, E.L. Caron u. H.N. Christensen, J.Am.Chem. Soc. 72, 1620 (1950)

Lebenslauf

Geboren am 10. Juni 1923 in Mannheim; Eltern der Chemiker Dr. Alfred Lübke und seine Ehefrau Wera, geb. Oehmig.

Besuchte zunächst das Badische Oberrealgymnasium in Mannheim, dann die König-Friedrich-Schule in Berlin-Friedrichshagen, 1941 Abschluß der Schule mit dem Reifevermerk.

Nach Ableistung der Arbeitsdienstpflicht, 1941 Beginn des Chemiestudiums an der Friedrich-Wilhelm-Universität Berlin, 1942 Einberufung zum Kriegsdienst.

Nach 1945 aus finanziellen Gründen vorübergehende Lehrertätigkeit an einer Oberschule. 1949 Übersiedlung nach West-Berlin, Fortsetzung des Studiums zunächst an der Technischen Universität, dann an der Freien Universität.

Vordiplom im Mai 1955, Hauptdiplom im Februar 1958.



